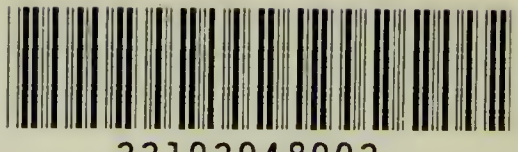
D.xv.p.
19


22102048002

Med
K11411

[COHNHEIM, OTTO]

# CHEMIE

DER

# EIWEISSKÖRPER

[BIBLIOTHEK
DER UNIVERSITÄT KÖLN
1904]

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welMOmec
Call
No. QV

# VORWORT ZUR ZWEITEN AUFLAGE.

In den wenigen Jahren seit Erscheinen der ersten Auflage haben sich unsere Kenntnisse auf dem Gebiete der Eiweißchemie außerordentlich vermehrt, auch ist vielfach die ganze Betrachtungsweise eine andere geworden. Es erwies sich daher als notwendig, den größeren Teil des Buches nicht umzuarbeiten, sondern neu zu schreiben. Es gilt das von dem allgemeinen Teil mit Ausnahme des Kapitels von den Halogeneiweißen, sowie einzelner Stücke aus dem physikalischen Verhalten der Eiweißkörper. Im speziellen Teil sind die Pflanzeneiweiße, die Nucleoproteide und das Hämatin neu, die anderen Abschnitte mehr oder weniger verändert.

Was die Auswahl der Literatur anlangt, so habe ich versucht, den derzeitigen Stand möglichst vollständig wiederzugeben, von älteren Arbeiten dagegen nur die historisch wichtigen berücksichtigt. Ich glaube damit dem Zweck des Buches am besten zu entsprechen: wer sich über irgend eine Frage der Eiweißchemie unterrichten will, soll die wirklich festgelegten Tatsachen und die heute geltenden Anschauungen finden.

Die Literatur ist bis Dezember 1903, in den letzten Bogen bis Anfang 1904 berücksichtigt.

Heidelberg, im März 1904.

**Otto Cohnheim.**

# INHALTSVERZEICHNIS.

## A. Allgemeiner Teil.


Seite

Einleitung . . . . . 1

**I. Reaktionen der Eiweifskörper** . . . . . 3

1. Farbenreaktionen . . . . . 3
2. Fällungsreaktionen . . . . . 7

**II. Spaltungsprodukte** . . . . . 9

Primäre Spaltungsprodukte . . . . . 9
Historische Entwickelung 10. — Methodik 13. — Glykokoll 16. — Alanin 17. — Aminovaleriansäure 17. — Leucin 18. — Asparaginsäure 20. — Glutaminsäure 20. — Phenylalanin 21. — Tyrosin 22. — Tryptophan 23. — Pyrrolidinkarbonsäure 25. — Oxypyrrolidinkarbonsäure 26. — Serin 26. — Lysin 27. — Arginin 27. — Histidin 29. — Cystin 30. — Ammoniak 31. — Weitere, noch unsichere Spaltungsprodukte 32. — Melanoidine oder Huminsubstanzen 35.

Quantitative Zusammensetzung . . . . . 37
Tabelle der Spaltungsprodukte der einzelnen Eiweißkörper 42 bis 47

Sekundäre Abbauprodukte der Aminosäuren . . . . . 41
Alkalispaltung 48. — Überhitzter Dampf 49. — Permanganat 49. — Wasserstoffsuperoxyd 49. — Salpetrige Säure 50. — Salpetersäure 50. — Brom 51. — Fäulnis 51. — Stoffwechsel der Pflanzen 54. — Stoffwechsel der Tiere 55.

**III. Konstitution** . . . . . 59

Die Eiweißkörper als Säureamide . . . . . 59
Biuretreaktion 61. — Doppelcharakter als Säuren und Basen 63.

Andere Bindungen . . . . . 64
Arginin 64. — Amidstickstoff 64. — Hemi- und Antigruppe 66. — Trypsin 66. — Definition 71.

Kohlehydratgruppe. Glukosamin . . . . . 72
Glykoproteide 72. — Andere Eiweißkörper 76.

Schwefelgehalt und schwefelhaltige Spaltungsprodukte 78

**IV. Albumosen und Peptone** . . . . . 83
Begriff, Beschreibung, Reaktionen 83.

1. Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung . . . . 87
Picks Einteilung 89. — Pepsin-Peptone 92. — Peptide 93. — Plasteine, Antialbumid 95.

Seite
2. Peptone der Trypsinverdauung . . . . . 96
3. Sonstige Albumosen und Peptone . . . . . 99
Andere proteolytische Enzyme 99. — Physiologisches 100. — Fleischsäure 102. — Säurespaltung 102. — Alkalialbumosen 104. — Atmidalbumosen 104.

V. Eiweifssalze . . . . . 106

1. Theoretisches . . . . . 106
Die Aminosäuren als amphotere Elektrolyte 106. — Eiweißkörper als amphotere Elektrolyte 108. — Hydrolytische Dissoziation 109. — Nicht dissoziierte Salze 112. — Eiweißkörper als Säuren und Basen 113.
2. Die einzelnen Salze . . . . . 113
Salze mit Anilinfarben. Mikroskopische Färbungen 114.

VI. Halogeneiweifse und Verwandtes . . . . . 117

Jodeiweiße . . . . . 117
Natürliche Jodeiweiße, Jodothyrin, Jodospongin, Gorgonin 120.
Brom-, Chlor-, Fluoreiweiße . . . . . 121
Nitrosubstitutionsprodukte . . . . . 122
Oxyprot- oder Oxyprotsulfonsäure . . . . . 123
Oxyprotein . . . . . 126
Verbindungen mit Aldehyden . . . . . 126
Verbindungen mit Eisen . . . . . 127

VII. Die physikalischen Eigenschaften der Eiweifskörper . . 129

1. Denaturierung . . . . . 130
Wärmekoagulation 130. — Andere Methoden der Denaturierung 135. — Denaturiertes Eiweiß 137.
Acidalbumine und Alkalialbuminate 138. — Gerinnende Eiweiße 141.
2. Die kolloidalen Eiweißkörper . . . . . 142
Präzipitine 142. — Goldzahl 143.
Aussalzen . . . . . 144
Eiweißkristalle . . . . . 148
Zusammensetzung, Molekulargewicht und verwandte Eigenschaften . . . . . 151
Verbrennungswärme 153. — Spezifische Drehung 153.

## B. Spezieller Teil.

Einteilung . . . . . 154
Schema 156. — Spezifität 157.

I. Die eigentlichen Eiweifse . . . . . 159

1. Die Albumine . . . . . 159
Serumalbumin 160. — Eieralbumin 162. — Milchalbumin 165. — Andere Albumine 165.
2. Die Globuline . . . . . 166
Serumglobulin 167. — Zellglobuline, Thyreoglobulin 170. — Kristallin 171. — Eierglobulin 171. — Milchglobulin 172. — Harnglobulin 172. — Bence-Jonessches Harneiweiß 172.

Seite

3. Die Eiweißkörper der Pflanzensamen. Phytoglobuline und Phytovitelline . . . . . 174
Gruppe des Edestins 175. — Pflanzenkasein, Phytovitelline, Legumin, Konglutin 177. — Alkohollösliche Eiweißkörper, Kleber, Zein 178.
4. Fibrinogen und Fibrin . . . . . 179
5. Die Muskeleiweißkörper . . . . . 184
Myogen und Myosin 186. — Gerinnende Eiweiße in anderen Organen 189.
6. Die Nucleoalbumine . . . . . 190
Kasein der Kuhmilch 192. — Labgerinnung 195. — Kasein anderer Milcharten 198. — Vitellin 198. — Ichthulin 199. — Zellnucleoalbumine 200. — Mucinähnliche Nucleoalbumine 200.
7. Histone . . . . . 201
Histon aus den Leukocyten der Thymus 204. — Globin 204. — Histon aus den roten Blutkörperchen der Gans 205. — Histon aus Fischhoden 205.
8. Protamine . . . . . 206

II. Die Proteide . . . . . 210

1. Nucleoproteide . . . . . 210
a) Nucleinsäure . . . . . 210
Spaltungsprodukte 210. — Phosphorsäure 210. — Pyrimidinderivate 211. — Purinderivate 212. — Pentosen 213. — Lävulinsäure 213. — Zusammensetzung 214. — Eigenschaften 216. — Plasminsäure 219.
b) Nucleoproteide . . . . . 219
Zusammenfügung 219. — Nucleine 222.
c) Die einzelnen Nucleoproteide und Nucleinsäuren . 224
Sperma 224. — Thymus (Nucleohiston) 225. — Vogelblutkörperchen 227. — Pankreas 227. — Magensaft 228. — Schilddrüse 228. — Nebennieren 229. — Muskeln usw. 229. — Bakterien 230. — Pflanzen 230.
2. Hämoglobin . . . . . 230
Hämoglobin . . . . . 231
Analysen 232. — Eigenschaften 234.
Die Kristalle des Hämoglobins und Oxyhämoglobins . . . . . 236
Die Verbindungen des Hämoglobins mit Gasen und seine optischen Eigenschaften . . . . . 239
Oxyhämoglobin 239. — Methämoglobin 243. — Acidhämoglobin 247. — Kohlenoxydhämoglobin 248. — Stickoxydhämoglobin 250. — Sulfhämoglobin 251. — Karbohämoglobin 252. — Cyanmethämoglobin 252.
Spaltungsprodukte . . . . . 253
Hämatin und seine Derivate . . . . . 254
Theoretisches 254. — Hämin 258. — Hämatin 259. — Hämochromogen 259. — Hämatoporphyrin 260. — Mesoporphyrin 262.
Beziehungen des Hämatoporphyrins zu anderen natürlich vorkommenden Farbstoffen (Chlorophyll, Urobilin, Bilirubin) . . . . . 262
Anhang (Hämocyanin, Phykoerythrin und Phykocyan, Crenilabrus pavo) . . . . . 264

Seite

3. Die Glykoproteide . . . . . 265
A. Mucine . . . . . 267
Pseudo- und Paramucin 71.
B. Mucoide . . . . . 273
Sehnen und Knochen 274. — Chondromucoid und Chondroitinschwefelsäure 274. — Glaskörper, Cornea, Nabelstrang 277. — Ovimucoid 278. — Serummucoid 279. — Harnmucoid 280. — Ascites 280. — Sepiaeier 280.
C. Phosphoglykoproteide . . . . . 281

III. **Die Albuminoide** . . . . . 282

1. Kollagen, Leim . . . . . 285
Knorpel 292. — Ossein 293. — Avertebraten 293. — Glutolin 293.
2. Keratin . . . . . 293
Neurokeratin 295. — Gorgonin 295.
3. Elastin . . . . . 295
4. Fibroin und Seidenleim . . . . . 297
5. Spongin, Konchiolin . . . . . 298
6. Amyloid . . . . . 299
7. Albumoide . . . . . 301
Sarkolemm, Membranin 301. — Knochen und Knorpel 302. — Linse 302. — Chorda dorsalis 303. — Fischschuppen (Ichthylepidin) 303. — Magen 303. — Darmschleimhaut (Retikulin) 304.
8. Melanine . . . . . 304

Sachregister . . . . . 309

# Allgemeiner Teil.

## Einleitung.

Die Eiweißkörper oder Proteinstoffe bilden eine scharf abgegrenzte Klasse von organischen Verbindungen, die in ihrem natürlichen Vorkommen und in ihren Eigenschaften seit lange bekannt sind, deren Konstitution aber erst in ihren Grundzügen erforscht ist. Sie bestehen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel in einem ziemlich konstanten Verhältnis und setzen sich aus $\alpha$-Aminosäuren zusammen, die als Säureamide miteinander verkoppelt sind. Diese Struktur gibt ihnen eine solche Gleichartigkeit des chemischen Verhaltens, daß man über die Zugehörigkeit eines Körpers zu der Klasse kaum jemals im Zweifel sein kann. Synthetisch dargestellt sind bisher nur die allerersten Glieder der Reihe, die mit den natürlich vorkommenden nicht identisch sind.

Was die Benennung und gröbste Einteilung anlangt, so muß man die Eiweißkörper im weitesten Sinne in drei Gruppen einteilen:

1. Die nativen, echten, genuinen oder Eiweißkörper im engeren Sinne.

2. Die Verbindungen solcher genuiner Eiweiße mit anderen organischen Komplexen zu noch komplizierteren Körpern, die sogenannten Proteide.

3. Die Derivate, die aus den nativen Eiweißen und Proteiden hervorgehen und in ihrem chemischen Aufbau noch den Charakter des Eiweißes bewahrt haben, die Albumosen, Peptone, Peptide und andere Verbindungen.

Unter Albuminoiden versteht man diejenigen Eiweißkörper, welche die Gerüstsubstanzen des tierischen Körpers bilden. In der englischen Literatur wird der Ausdruck „Proteids“ für alle Eiweißkörper im weitesten Sinne, im Französischen ebenso der Name „Substances albuminoïdes“ gebraucht.

In der Natur sind die Eiweißkörper weit verbreitet, da sie den größten und wichtigsten Teil der lebenden Pflanzen und Tiere bilden. Nur der Organismus der Pflanzen und Tiere vermag sie aus einfachen Verbindungen aufzubauen. Sie kommen in dreierlei Formen vor:

Erstens enthalten die Flüssigkeiten der Tiere und Pflanzen, Blut, Lymphe, Zellsaft usw., Eiweißkörper in gelöster Form. Zweitens bilden die Eiweißkörper, der Hauptmasse nach Proteide, zusammen mit anderen organischen und unorganischen Substanzen das merkwürdige, zwischen dem festen und flüssigen Aggregatzustande in der Mitte stehende Gemenge von eigenartiger Struktur, das man das lebendige Protoplasma der tierischen und pflanzlichen Zellen und Gewebe nennt. In ähnlicher, nur etwas festerer Form bauen die Albuminoide die tierischen Gerüstsubstanzen auf. Aus den Organen lassen sich die Eiweißkörper teils durch einfaches Auflösen, teils aber nur durch stärker verändernde Eingriffe in Lösung bringen. Ein dritter Teil der Eiweißkörper ist als Ernährungsmaterial wachsender Embryonen in Pflanzen, seltener den Eiern von Tieren, in fester, zum Teil kristallinischer Form abgelagert. Die eiweißartigen Spaltungsprodukte und Derivate endlich, die Albumosen, Peptone usw., kommen einmal in der Natur, als Produkte der Verdauung und des Stoffwechsels, vor, sodann aber werden sie künstlich durch Spaltung der anderen Eiweiße dargestellt.

Kapitel I.

# Reaktionen der Eiweißkörper.

Als chemisch übereinstimmend gebaute Körper haben die Eiweiße eine Reihe von Reaktionen miteinander gemein, von denen zwar keine an sich für das Eiweiß charakteristisch ist, die aber, wenn sie alle oder doch mehrere von ihnen zusammen auftreten, einen Körper als Eiweiß erkennen lassen.

## 1. Die Farbenreaktionen.

Mit Ausnahme der Biuretreaktion ist keine der Farbenreaktionen dem Eiweiß als solchem eigentümlich, sie kommen vielmehr alle gewissen anderen Komplexen, beziehentlich Atomgruppierungen zu, und werden von dem Eiweiß deshalb gegeben, weil diese Gruppen im Eiweißmolekül in reaktionsfähiger Form enthalten sind. Sie beweisen daher die An- oder Abwesenheit der betreffenden Gruppe, und dienen dadurch zur Charakterisierung der einzelnen Eiweißkörper.

### 1. Die Biuretreaktion.

Fügt man zu einer wässerigen Eiweißlösung eine reichliche Menge Natron- oder Kalilauge und wenige Tropfen einer verdünnten Lösung von Kupfersulfat, so entsteht bei den nativen Eiweißkörpern eine blau- bis rotviolette, bei den Umwandlungsprodukten, den Albumosen und Peptonen, sowie bei einigen Vitellinen und den Histonen eine rein rote Färbung. Für die praktische Ausführung ist von Wichtigkeit, daß ein Überschuß von Kupfersulfat infolge der entstehenden Blaufärbung die Reaktion verdeckt. Auch darf bei Ausführung der Biuretreaktion nicht erwärmt werden, da heiße Natronlauge viele Peptone zersetzt. Die Reaktion scheint zuerst von Rose[1]) beobachtet worden zu sein, ihr Zustandekommen ist aber erst von Schiff aufgeklärt worden. (Alles Nähere s. S. 61.)

Die Biuretreaktion ist dadurch von einer besonderen Wichtigkeit, daß sie im Gegensatz zu den anderen Reaktionen, soviel man wenigstens bisher weiß, keinem der nicht mehr eiweißartigen Spaltungsprodukte

[1]) F. Rose, Poggendorffs Ann. 28, 132 (1833).

des Eiweiß zukommt. Sie wird daher allgemein zur Abgrenzung des Eiweiß gegen seine einfacheren Spaltungsprodukte benutzt; daß diese Abgrenzung keine ganz scharfe ist, wird S. 63 und 30 ausgeführt.

### 2. Die Xanthoproteinreaktion.

Fügt man zu einer wässerigen Eiweißlösung starke Salpetersäure, so tritt entweder schon in der Kälte, in der Regel erst beim Erwärmen, eine tiefe, dunkle Gelbfärbung ein, die beim Zusatz von überschüssiger Natronlauge rotbraun, mit Ammoniak schön orangefarben wird. Die Reaktion beruht auf der Bildung von Nitroderivaten [1]) und ist, wie Salkowski [2]) gezeigt hat, an das Vorhandensein der aromatischen Gruppen gebunden. Sie kommt allen Eiweißen, außerdem aber auch vielen anderen Körpern, Huminsubstanzen usw., zu.

### 3. Die Millonsche Reaktion.

Kocht man Eiweiß in wässeriger Lösung oder Eiweiß in Substanz in Wasser aufgeschwemmt mit dem sogenannten Millonschen Reagens, einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, so färbt sich die Flüssigkeit wie der entstandene Niederschlag rosa bis schwarzrot. Die Reaktion wird von allen Benzolderivaten gegeben, die einen Wasserstoff durch die Hydroxylgruppe ersetzt haben; sie entspricht im Eiweiß der Tyrosingruppe, der einzigen Oxyphenylgruppe [2]) [3]). Da diese in allen Eiweißen mit Ausnahme des Leims enthalten ist, geben sie auch alle die Millonsche Reaktion, von den Albumosen und Peptonen nur die tyrosinhaltigen. Anorganische Salze in größerer Konzentration stören die Reaktion.

### 4. Die Schwefelbleireaktion.

Wenn man Eiweiß mit Alkalilauge und einem Bleisalze kocht, so bildet sich ein schwarzer Niederschlag, oder doch zum mindesten eine Schwarz- oder Braunfärbung. Die Reaktion beruht auf der Abspaltung von Schwefelwasserstoff und der darauf folgenden Bildung von Schwefelblei; das Bleisalz kann auch durch jedes andere Metallsalz, das ein schwarzes oder dunkles Sulfid hat, ersetzt werden. Alle Eiweißkörper, mit Ausnahme der Protamine, Peptone und vielleicht der Histone, geben die Reaktion, da sie alle schwefelhaltig sind.

### 5. Die Reaktion von Molisch.

Fügt man zu einer Eiweißlösung einige Tropfen einer alkoholischen Lösung von $\alpha$-Naphthol hinzu und versetzt das Gemisch mit konzen-

---

[1]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe, Habilitationsschrift. Straßburg 1899. — [2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 215 (1887). — [3]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 83, 361 (1901).

trierter Schwefelsäure, so erhält man eine violette Färbung, die auf Zusatz von Alkohol, Äther oder Kalilauge gelb wird. Thymol statt des α-Naphthol gibt eine karminrote Färbung, die beim Verdünnen grün wird. Die Reaktion wurde von Molisch[1]) als für die Kohlehydrate charakteristisch angegeben, Seegen[2]) bewies dann, daß auch alle Eiweißkörper sie zeigen. Sie beruht darauf, daß aus den Kohlehydraten durch die Einwirkung der konzentrierten Säure Furfurol gebildet wird und dann dieses mit dem α-Naphthol oder Thymol die Färbung gibt. Die Reaktion ist also identisch mit Pettenkofers Gallensäurenreaktion und gehört zu den sogenannten Furfurolreaktionen[3]). Da das Furfurol bei dieser Reaktion sonst aus Kohlehydraten entsteht, schließt man aus ihr auf die Anwesenheit einer Kohlehydratgruppe im Eiweiß; sie wird auch nur von dem diese enthaltenden Komplex im Eiweiß gegeben.

### 6. Die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins.

Adamkiewicz[4]) beschrieb folgende Reaktion: Löst man trockenes, möglichst entfettetes Eiweiß in Eisessig und setzt konzentrierte Schwefelsäure hinzu, so bilden sich an der Berührungsstelle rote, grüne und violette Ringe. Beim Umschütteln nimmt die ganze Flüssigkeit die Färbung an. Im Spektrum zeigt sich ein breites Band von blau bis gelb. Später zeigten Hopkins und Cole[5]), daß die Reaktion gar nicht durch Eisessig hervorgerufen wird, sondern durch Glyoxylsäure, die meist im Eisessig enthalten ist. Sie geben folgende Vorschrift: Man fügt zu einer wässerigen Eiweißlösung etwas Glyoxylsäure — die man sich leicht bereiten kann, indem man in starke Oxalsäure etwas Natriumamalgam wirft und nach beendeter Gasentwickelung filtriert — und dann konzentrierte Schwefelsäure. Es entsteht eine schön blauviolette Färbung. Die Reaktion wird, wie ebenfalls Hopkins und Cole[6]) gezeigt haben, durch das Tryptophan oder die Skatolaminoessigsäure bedingt. Das Tryptophan besitzt noch zwei andere Farbenreaktionen, die es aber nur in freiem Zustande gibt, und die daher dem Eiweiß fehlen, eine Violettfärbung mit Chlor- oder Bromwasser in essigsaurer Lösung und die sogenannte Fichtenspanreaktion (s. S. 23 bis 25).

### 7. Die Reaktion von Liebermann[7]).

Trockenes, mit Alkohol und Äther gereinigtes und entfettetes Eiweiß nimmt, mit rauchender Salzsäure gekocht, eine tiefblaue bis blau-

[1]) H. Molisch, Mon.-Hefte f. Chem. 7, 198 (1888). — [2]) J. Seegen, Zentralbl. f. d. medizin. Wiss. 1886, S. 785 u. 801. — [3]) F. Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 492 (1887); L. v. Udranszky, ibid. 12, 389 (1888). — [4]) A. Adamkiewicz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 9, 156 (1874); Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 8, I, 161 (1875). — [5]) F. G. Hopkins a. S. W. Cole, Proc. of the Royal Soc. 68, 21 (1901). — [6]) Dieselben, Journ. of Physiol. 27, 418 (1901). — [7]) L. Liebermann, Zentralbl. f. d. medizin. Wiss. 1887, S. 371.

violette Färbung an. Die Liebermannsche Reaktion soll nach Hofmeister[1]) eine Furfurolreaktion sein, bei der nicht nur das Furfurol liefernde Kohlehydrat, sondern auch der mit diesem reagierende aromatische Komplex aus dem Eiweiß stammt, so daß zu ihrem Zustandekommen also die gemeinsame Anwesenheit der Oxyphenyl- und der Kohlehydratgruppe notwendig ist.

## 2. Die Fällungsreaktionen.

Im allgemeinen sind die Eiweißkörper nur in Wasser löslich und werden daher durch die meisten anderen Flüssigkeiten gefällt; am wichtigsten ist die Fällung mit Alkohol. In absolutem Alkohol sind alle Eiweißkörper unlöslich, der Grad der fällenden Verdünnung ist dagegen bei den einzelnen Eiweißkörpern sehr verschieden und dient zu ihrer Charakterisierung.

Die Chloride und Natronsalze des Eiweiß, zumal des denaturierten Eiweiß, sind in Alkohol viel löslicher als die Eiweiße selbst. Wie Basen verhalten sich nach Spiro[2]) Harnstoff und alkohollösliche Salze, indem sie die Löslichkeit in Alkohol erhöhen. Von anderen Alkoholen fand Spiro ein zunehmendes Eiweißfällungsvermögen der höheren Glieder. Von den aromatischen Alkoholen fällt Phenol am besten, die höheren abnehmend schwächer; in stärkerer Konzentration lösen sie wieder auf[2]). Wie Alkohol fällen Aceton und Chloroform[3]).

Von dem Aussalzen und von der Hitzekoagulation wird in Kap. VII die Rede sein.

Mit einer Reihe von Säuren und Basen bilden die Eiweißkörper schwer- oder unlösliche Verbindungen und werden so aus wässeriger Lösung gefällt. Diese Fällungsreaktionen kommen den nativen Eiweißen, den zusammengesetzten Proteiden, sowie zum großen Teil den noch eiweißähnlichen Derivaten, den Albumosen, zu. Doch treten die Fällungen bei ihnen schwerer ein als bei den eigentlichen Eiweißen, und um so schwerer, je weiter sie vom Eiweiß abstehen. Näheres s. Kap. IV.

### 1. Die Fällungen der Eiweißkörper mit Salzen der Schwermetalle.

Die Eiweiße bilden als Säuren mit den Schwermetallen unlösliche Salze, werden daher durch diese aus ihren sauren, neutralen oder alkalischen Lösungen gefällt. Die Fällungen sind vollständige und bei den eigentlichen Eiweißen im Überschuß in der Regel nicht löslich, wohl aber bei manchen Albumosen. Eine Ausnahme macht das Myogen der Muskeln, das in Abwesenheit von Alkalisalzen durch Schwermetalle

[1]) F. Hofmeister, Leitfaden f. d. praktisch-chemischen Unterricht d. Mediz. S. 80. Braunschweig 1899. — [2]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. IV, 300 (1903). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 329 (1901).

nach v. Fürth[1]) nicht gefällt wird, und das Hämoglobin[2]); vielleicht gilt dies aber auch von anderen Eiweißen und ist nur übersehen worden. Fast alle Schwermetalle fällen, häufige Anwendung finden davon die folgenden:

1. Eisenchlorid und Eisenacetat; sie wurden von P. Müller[3]), Schmidt-Mülheim[4]), Siegfried[5]) u. a. angewendet. Im Überschuß des Eisenchlorids lösen sich die Eiweißfällungen leicht auf.

2. Kupfersulfat und das noch empfindlichere Kupferacetat.

3. Quecksilberchlorid. Es fällt nach Kühne[6]), Neumeister[7]) und Siegfried[8]) auch die letzten noch eiweißartigen Spaltungsprodukte, die Peptone. Wegen seiner desinfizierenden Eigenschaften ist es von praktischer Wichtigkeit.

4. Bleiacetat, basisches und neutrales; es wurde von Hofmeister[9]) als sehr vollständiges Fällungsmittel empfohlen.

5. Zinkacetat wurde von Abeles[10]) verwendet.

6. Uranylacetat wurde von Jacoby[11]) und Glässner[12]) bei der Reinigung der Fermente von Eiweißkörpern benutzt.

Chittenden und Whitehouse[13]) untersuchten Platin-, Kobalt- und viele andere Schwermetallsalze.

Außer von den Schwermetallen wird das Eiweiß von einer Reihe organischer Basen, Farbbasen, gefällt[14]). Heidenhain fand starke Eiweißfällung durch Malachitgrün, Brillantgrün, Neufuchsin, Auramin, Phenosafranin und Rosanilinacetat, schwächere durch Nilblau, Vesuvin, Thioninblau, Toluidinblau, Methylgrün, Methylviolett, Chrysoidin, Neutralrot und Neutralviolett. Näheres s. Kap. V. Analog verhalten sich einige basische Eiweißkörper, die Histone und Protamine, die in alkalischer Reaktion anderes Eiweiß fällen.

## 2. Fällung durch Säuren.

### Alkaloidreagentien.

Als organische Base wird das Eiweiß durch eine Reihe komplexer[15]) organischer Säuren, die sog. Alkaloidreagentien, gefällt. Da aber die

---

[1]) O. v. Fürth, Archiv f. experiment. Patholog. und Pharmak. **36**, 231 (1895). — [2]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899). — [3]) P. Müller, ibid. **26**, 48 (1898). — [4]) Schmidt-Mülheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 33. — [5]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); Derselbe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 401. — [6]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biolog. **22**, 423 (1885). — [7]) R. Neumeister, ibid. **26**, 234 (1890). — [8]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902). — [9]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 288 (1878). — [10]) M. Abeles, ibid. **15**, 495 (1891). — [11]) M. Jacoby, ibid. **30**, 135 (1900). — [12]) K. Glässner, Hofmeisters Beitr. I, 1 (1901). — [13]) R. H. Chittenden und H. H. Whitehouse, Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 11 (1887). — [14]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115 (1902). — [15]) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 775 (1903).

Eiweißkörper sehr schwache Basen sind, so werden die Salze, das phosphorwolframsaure usw. Eiweiß, durch die Ionen des Wassers dissoziiert, und die Niederschläge bilden sich nur bei einem Überschuß von Säure. Bei alkalischer Reaktion lösen sie sich wieder auf; nur einige stärker basische Eiweiße, die Histone und besonders die Protamine, werden auch bei schwach alkalischer oder mindestens neutraler Reaktion gefällt. Zwar nicht bei den eigentlichen Eiweißen, wohl aber bei den Peptonen und einem Teil der Albumosen sind die Niederschläge im Überschusse des Fällungsmittels löslich. Näheres vgl. Kap. V.

Die wichtigsten Alkaloidreagentien sind:

Phosphorwolframsäure.

Phosphormolybdänsäure.

Gerbsäure.

Alle diese fällen auch noch die Peptone, und werden sehr oft angewendet.

Ferrocyanwasserstoffsäure, meist in der Form von Essigsäure und Ferrocyankalium angewendet, auch klinische Eiweißprobe.

Trichloressigsäure.

Pikrinsäure.

Jodjodwasserstoffsäure, Jodquecksilber-, Jodwismut-, Jodkadmiumjodwasserstoffsäure, meist in der Form von Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium usw. plus Salzsäure. Jodquecksilberjodkalium mit Salzsäure heißt Brückesches Reagens.

Auch Platinchlorid, Metaphosphorsäure, Wolframsäure, Allotellursäure fällen nach Mylius[1]). Ferner gehören hierher, wie Heidenhain[2]) gefunden hat, die meisten sauren Anilinfarben, von denen einige, Violettschwarz, Ponceau, Palatinrot und Neucoccin, bei saurer Reaktion vielleicht die empfindlichsten Eiweißfällungsmittel überhaupt sind. Fällende Eigenschaften besitzen auch einige komplizierte organische Säuren unbekannter Konstitution, wie Nucleinsäure[3]), Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure[3]), auch sie nur bei saurer Reaktion.

Etwas verschieden von den besprochenen ist die Fällung der Eiweißkörper, auch eines Teils der Albumosen, durch starke Mineralsäuren, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure. Von diesen ist praktisch wichtig die Salpetersäure. Die Reaktion mit Salpetersäure ist sehr empfindlich und wird daher als klinische Eiweißprobe im Harn angewandt. Die eigentlichen Eiweiße lösen sich im Überschuß der Salpetersäure und beim Erwärmen nicht, wohl aber die Albumosen. Beim Erkalten kommt der Niederschlag wieder. Beim Erwärmen tritt nebenher die Xanthoproteinreaktion auf.

---

[1]) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, I, 775 (1903). — [2]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 90, 115 (1902). — [3]) Siehe dort.

Kapitel II.

# Spaltungsprodukte.

Um die Konstitution des Eiweiß zu erforschen, hat man das Eiweißmolekül bis zum Verschwinden seines chemischen Charakters zerlegt, und die dabei entstehenden Spaltungsprodukte untersucht. Die Zerlegung geschah durch Kochen mit Säuren oder Alkalien, durch Schmelzen mit Kali, durch die Einwirkung überhitzten Wasserdampfes, durch tierische und pflanzliche Fermente oder den Stoffwechsel der Bakterien. Auch die Abbauprodukte im Stoffwechsel der Tiere und Pflanzen unter normalen und pathologischen Bedingungen sind studiert worden. Bei allen diesen Prozessen entsteht nun zunächst eine Reihe von Körpern, die noch mehr oder weniger den gleichen chemischen Bau besitzen wie das ursprüngliche Eiweiß, und die daher zu den Eiweißkörpern im weiteren Sinne gerechnet werden, die Albumosen, Peptone, Peptide usw. Diese aber zerfallen wieder in Körper ganz anderer Art, die man im Gegensatz zu ihnen als kristallinische oder abiurete Spaltungsprodukte bezeichnet. Beide Namen sind nicht mehr korrekt, seit man kristallisierende Eiweißkörper und Peptone kennt, und seit zwischen den Peptonen, die die Biuretreaktion geben, und den einfachen Spaltungsprodukten eine Reihe von Übergangsgliedern bekannt geworden sind. Man nennt sie daher besser nur einfache Spaltungsprodukte.

Unter der großen Zahl der einfachen Spaltungsprodukte nehmen nun einen besonderen Rang diejenigen ein, die beim Kochen mit Salz- oder Schwefelsäure oder durch die Verdauungsfermente von der Art des Trypsins entstehen, die primären Spaltungsprodukte. Bei dieser Spaltung bleiben die Kohlenstoffketten unversehrt und ebenso, soweit bekannt, die Bindung des Stickstoffs. Es wird vielmehr lediglich die Amidbindung zwischen Stickstoff und Sauerstoff gelöst. Andererseits ist es E. Fischer[1]) gelungen, zwei und mehr dieser primären Spal-

[1]) E. Fischer u. E. Fourneau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, II, 2868 (1901); E. Fischer, ibid. 35, I, 1095 (1902); E. Fischer, Chemikerzeitung 1902, II, S. 939; E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, II, 2094 (1903); E. Fischer u. E. Otto, ibid. 36, II, 2106 (1903); 36, III, 2993 (1903); E. Fischer u. P. Bergell, ibid. 36, II, 2592 (1903); E. Fischer, ibid. 36, III, 2982 (1903).

tungsprodukte zu Säureamiden zusammenzufügen, die den einfachsten Eiweißkörpern, den Peptonen, schon recht nahe stehen (vgl. Kap. III). Alle übrigen Spaltungsprodukte entstehen nicht direkt aus dem Eiweiß, sondern erst sekundär aus den primären Produkten und kommen daher für die Erforschung der Zusammensetzung des Eiweiß nur ergänzend in Betracht, soweit unsere Kenntnisse der primären Produkte noch Lücken aufweisen. Mit der schnellen Ausfüllung der Lücken in der letzten Zeit hat sich ihre Bedeutung sehr vermindert.

Die ältesten bekannten Spaltungsprodukte der Eiweißkörper dürften Glykokoll und Leucin sein, die Braconnot[1]) 1820 durch Kochen mit Schwefelsäure aus Leim, bzw. aus Muskelfleisch darstellte. 1849 fügten ihnen Liebig und Hinterberger[2]) das Tyrosin hinzu, das sie auf dieselbe Weise aus Horn erhielten. 1865 fand Cramer[3]) im Seidenleim das Serin. Kühne[4]) fand dann Leucin und Tyrosin bei der Trypsinverdauung des Fibrins, und seitdem sind sie bis heute die populärsten unter den Eiweißspaltungsprodukten geblieben. Es folgten Asparagin- und Glutaminsäure, die Ritthausen[5]) zuerst aus pflanzlichen Eiweißkörpern darstellte, Kreusler[6]) und Hlasiwetz und Habermann[7]) dann auch in tierischen fanden. Bei diesen Monoaminosäuren und dem Alanin, das Weyl[8]) 1888 in dem Fibroin der Seide entdeckte, blieb es längere Zeit. E. Schulze[9]) fügte noch die Aminovaleriansäure hinzu. Nencki[10]) und Salkowski[11]) kamen durch die Untersuchung der aromatischen Produkte, die sich bei der bakteriellen Eiweißzersetzung bildeten, allerdings zu dem Schlusse, daß das Tyrosin nicht die einzige aromatische Verbindung im Eiweiß sein könne, sondern daß außer ihm noch Phenylaminopropionsäure und Skatolaminoessigsäure im Eiweißmolekül vorgebildet sein müßten. Ihre Prophezeiung ist durch die Auffindung des Phenylalanins durch E. Schulze[12]) und einer Skatolaminoessigsäure, des altbekannten Tryptophans, durch Hopkins und Cole[13]) glänzend bestätigt worden.

---

[1]) H. Braconnot, Ann. de Chimie et de Physique (von Gay-Lussac und Arago) **13**, 113 (1820). — [2]) F. Hinterberger, Liebigs Annalen **71**, 70 (1849). — [3]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. (1) **96**, 76 (1865). — [4]) W. Kühne, Virchows Arch. **39**, 130 (1867); Derselbe, Verhandl. des Heidelberger Nat.-Med. Vereins (N. F.) I, 236; III, 463 (1886). — [5]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **103**, 213 (1868); **106**, 445 (1869); **107**, 218 (1869). — [6]) W. Kreusler, Journ. f. prakt. Chem. **107**, 240 (1869). — [7]) Hlasiwetz und J. Habermann, Liebigs Annalen **169**, 150 (1873). — [8]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 1407 u. 1529 (1888). — [9]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 193 (1892). — [10]) M. Nencki, Monatshefte f. Chem. **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [11]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885); E. Salkowski, Die Lehre vom Harn 1882; Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901). — [12]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884); **17**, 193 (1892). — [13]) F. G. Hopkins and S. W. Cole, Journ. of Physiology **27**, 418 (1901).

— Als regelmäßiges Spaltungsprodukt lehrte Mörner[1]) das früher nur gelegentlich gefundene Cystin kennen.

Einen großen Fortschritt bedeutete die Entdeckung Drechsels[2]), daß neben den bis dahin allein bekannten Monoaminosäuren sich auch Basen unter den Eiweißspaltungsprodukten befinden. Er fand das Lysin, eine Diaminokapronsäure, und das Lysatinin. Aus dem Lysatinin isolierte Hedin[3]) das Arginin, das E. Schulze[4]) schon früher in Lupinenkeimlingen gefunden hatte. Als dritte Base fügte Kossel[5]) dem Lysin und dem Arginin das Histidin hinzu, dessen Konstitution noch nicht aufgeklärt ist, das aber den beiden anderen Basen in seinem chemischen Verhalten sehr ähnelt. Die drei Hexonbasen, wie Kossel[6]) sie nannte, standen in den folgenden Jahren im Mittelpunkte des Interesses, vor allem dadurch, daß es Kossel[7]) gelang, Methoden für ihre quantitative Bestimmung auszuarbeiten. Sie wurden dadurch die ersten Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, deren Vorkommen systematisch festgestellt wurde, und die sich in ihren Mengenverhältnissen übersehen ließen. Ein argininfreier Eiweißkörper ist überhaupt noch nicht bekannt[8]), und auch Lysin und Histidin fehlen nur einigen Protaminen, das Lysin einigen Pflanzeneiweißen (vgl. Tabelle auf S. 42 bis 47).

Aber auch die Erforschung der Monoaminosäuren nahm einen entscheidenden Aufschwung durch das Eingreifen von E. Fischer[9]). Er

---

[1]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899); **34**, 207 (1901). — [2]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248; Ber. der Sächs. Ges. d. Wiss. 1889, 1890. — [3]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 155 u. 297 (1895). — [4]) E. Schulze, ibid. **11**, 43 (1886); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1177 (1886). — [5]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896). — [6]) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 581. — [7]) A. Kossel u. Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [8]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901). — [9]) E. Fischer, Spaltung racemischer Aminosäuren, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 2451 u. 3638 (1899); E. Fischer, ibid. **33**, II, 2370 (1900); E. Fischer u. A. Mouneyrat, ibid. **33**, II, 2383 (1900); E. Fischer und R. Hagenbach, ibid. **34**, III, 3764 (1901); E. Fischer, Ester der Aminosäuren, ibid. **34**, I, 433 (1901); Synthese der $\alpha$-$\delta$-Diaminovaleriansäure **34**, I, 454 (1901); Synthese der $\alpha$-$\gamma$-Diaminobuttersäure **34**, II, 2900 (1901); Synthese der $\alpha$-$\varepsilon$-Diaminokapronsäure **35**, III, 3772 (1902); E. Fischer, Hydrolyse des Kaseins durch Salzsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901); E. Fischer u. A. Skita, Fibroin der Seide, ibid. **33**, 177 (1901); E. Fischer, Phenylalanin u. $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure aus Eieralbumin, ibid. **33**, 412 (1901); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, Hydrolyse des Leims, ibid. **35**, 70 (1902); E. Fischer u. A. Skita, Fibroin und Leim der Seide, ibid. **35**, 221 (1902); E. Fischer, Bildung von $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure bei der Hydrolyse des Kaseins durch Alkali, ibid. **35**, 227 (1902); E. Fischer, Quantitative Bestimmung des Glykokolls, ibid. **35**, 229 (1902); E. Fischer u. E. Abderhalden, Oxyhämoglobin, ibid. **36**, 268 (1902); E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Hydrolyse des Horns, ibid. **36**, 462 (1902); E. Fischer, Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902); E. Langstein, Hydrolyse des Zeins, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 508 (1903); E. Abderhalden, Oxyhämoglobin, ibid. **37**, 484 (1903); Serumalbumin **37**, 495 (1903);

stellte zunächst alle Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, soweit das noch nicht geschehen war, synthetisch dar und arbeitete dann eine Methode aus, um die Monoaminosäuren nebeneinander zu bestimmen. Es ist ihm und seinen Schülern auf diese Art gelungen,

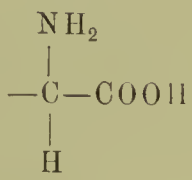
1. zwei neue Aminosäuren aus dem Eiweiß zu erhalten, die α-Pyrrolidinkarbonsäure, die Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure,

2. mehrere Körper, die bisher nur vereinzelt gefunden waren, als mehr oder weniger regelmäßige Spaltungsprodukte der Eiweißkörper nachzuweisen, das Alanin, das Serin, das Phenylalanin und die Aminovaleriansäure,

3. die Monoaminosäuren der verschiedenen Eiweißkörper wenigstens angenähert quantitativ zu bestimmen.

Erst seitdem ist ein Überblick über die Zusammensetzung des Eiweißes möglich geworden (vgl. die Tabelle S. 42 bis 47).

Die Spaltungsprodukte der Eiweißkörper sind alle α-Aminosäuren, und die Gruppe



bestimmt ihr und damit auch der Eiweißkörper chemisches Verhalten. Die bei der Säurespaltung und der Trypsinspaltung entstehenden Körper sind, mit Ausnahme des Glykokolls und des Serins, alle optisch aktiv, bei der Spaltung durch kochende Alkalien erhält man dagegen, besonders wenn sie unter Druck erfolgt, die entsprechenden inaktiven Verbindungen [1]). Den Grund hat E. Schulze [2]) gefunden: die aktiven Aminosäuren werden durch Kochen mit Barythydrat racemisiert. Speziell für das Arginin und Lysin hat Siegfried [3]) das gleiche gefunden. Nach Kutscher [4]) wird Arginin racemisiert, wenn man es kurze Zeit mit konzentrierter Schwefelsäure kocht oder es 15 bis 20 Minuten im Trockenschrank auf 210 bis 220° C erhitzt. Doch wird auch durch bloßes Kochen mit Säuren immer ein kleinerer oder größerer Teil der Aminosäuren racemisiert, so daß die dargestellten Aminosäuren meist

---

Edestin **37**, 499 (1903); Cystindiathese **38**, 557 (1903); E. Fischer, Kasein und Seidenfibroin, ibid. **39**, 155 (1903); E. Fischer u. P. Bergell, β-Naphthalinsulfoderivate, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3779 (1902); E. Fischer u. H. Leuchs, Synthese des Serins, der l-Glukosaminsäure und anderer Oxyaminosäuren, ibid. **35**, III, 3787 (1902); Dieselben, Synthese des d-Glukosamins, ibid. **36**, I. 24 (1903); E. Fischer u. Abderhalden, Trypsinverdauung, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903); E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, III, 2982 (1903).

[1]) E. Schulze u. E. Bosshard, Zeitsch. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884). — [2]) Dieselben, ibid. **10**, 134 (1885). — [3]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 418 (1891). — [4]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 476 (1901).

Racemkörper beigemengt haben[1]). Die Unsicherheiten in der Bestimmung der Polarisation mancher Aminosäuren[2]), sowie die Angaben über mehrere isomere Leucine von abweichenden Eigenschaften[3]) beruhen zum Teil auf dieser Beimengung[4]). E. Fischer[5]) hat die synthetischen, inaktiven Aminosäuren benzoyliert und die Benzoylprodukte vermittelst ihrer Strychnin , Brucin- oder Cinchoninsalze in ihre aktiven Komponenten zerlegt, aus denen er dann die reinen Aminosäuren leicht darstellen konnte. Damit ist die Synthese der Eiweißspaltungsprodukte vollendet.

Die Salze der Aminosäuren mit Säuren oder Basen haben ein von den freien Aminosäuren verschiedenes Drehungsvermögen. Leucin und Histidin sind als solche links-, als salzsaure Salze dagegen rechtsdrehend. Da die Salze stark hydrolytisch dissoziiert sind, wechselt das Drehungsvermögen mit dem Gehalt an Salzsäure und wird erst bei sehr großem Salzsäureüberschuß einigermaßen konstant[6]). Zur Bestimmung der Polarisation sind die Aminosäuren daher meist in Salzsäure von 21 Proz. gelöst worden.

Das Glykokoll[7]), das daher seinen Namen hat, und die anderen $\alpha$-Aminosäuren schmecken süß, während die $\beta$- und $\gamma$-Aminosäuren geschmacklos sind[8]). Die beiden Stereoisomeren schmecken nicht verschieden[8]).

Die Darstellung und Bestimmung der Monoaminosäuren ist früher so erfolgt, daß man das Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte nach Entfernung der Salzsäure oder Schwefelsäure mit Kupferoxydul oder Barythydrat einengte; dabei kristallisieren Leucin und Tyrosin aus, da beide in Wasser sehr schwer löslich sind. Das Gemenge der anderen Spaltungsprodukte erhöht ihre Löslichkeit zwar bedeutend, immerhin wird wenigstens von dem Tyrosin der größte Teil gewonnen. In diesem unreinen Zustande kristallisieren beide in sehr charakteristischen Formen, die unter dem Mikroskop kaum zu verkennen sind, das Tyrosin in Nadelbüscheln, das Leucin in runden, am Rande etwas gezackten Knollen. Das Auftreten dieser Kristalle gilt seit langem als bequemstes diagnostisches Hilfsmittel, um das Vorhandensein der primären kristallinischen Spaltungsprodukte des Eiweiß festzustellen. Zur Trennung

---

[1]) E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 70 (1902); E. Abderhalden, ibid. 37, 499 (1903); E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, II, 2592 (1902). — [2]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 299 (1902). — [3]) R. Cohn, ibid. 20, 203 (1894). — [4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, II, 2370 (1900). — [5]) Derselbe, ibid. 32, II, 2451 (1899); 32, III, 3638 (1899); 33, II, 2370 (1900); E. Fischer und A. Mouneyrat, ibid. 33, II, 2383; E. Fischer u. R. Hagenbach, ibid. 34, III, 3764 (1901). — [6]) A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 182 (1899); W. Gulewitsch, ibid. 27, 178 u. 368 (1899). — [7]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Physique 13, 113 (1820). — [8]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, III, 2660 (1902).

der beiden Aminosäuren kann man nach Habermann und Ehrenfeld[1]) siedenden Eisessig verwenden, der reichlich Leucin, dagegen fast gar kein Tyrosin löst. Das Tyrosin scheidet sich gewöhnlich leidlich rein aus, das Leucin dagegen gemengt mit sehr viel Verunreinigungen[2]) (s. u.).

Für die anderen Aminosäuren aber gab es bis vor kurzem keine allgemein verwendbare Methode. Zwar aus dem an Glykokoll sehr reichen Leim scheidet sich auch dieses aus, und wenn sie in großer Menge vorhanden ist, auch die Glutaminsäure als solche[3]), oder besser noch als salzsaures Salz[4]), das in starker Salzsäure fast unlöslich ist. Aber nach dem Auskristallisieren der genannten Aminosäuren, das in der Regel auch sehr unvollständig erfolgt, bleibt dann ein Rest zurück, der auf keine Weise zum Kristallisieren zu bringen ist[5]). Die Basen und Säuren halten sich gegenseitig in Lösung[6]), alle Aminosäuren, die ja sowohl Säuren wie Basen sind, vermögen untereinander Salze zu bilden. Die Löslichkeit der einzelnen Aminosäuren, vieler ihrer Salze und Derivate ist oft recht klein, aber sie nimmt außerordentlich zu, wenn andere homologe Verbindungen zugegen sind[7]). Nicht einmal Kristallisieren beweist die Individualität, da Leucin und Aminovaleriansäure, Leucinkupfer und aminovaleriansaures Kupfer gern zusammen, als Doppelverbindung oder in Mischkristallen, kristallisieren[7]). Ritthausen[3]) half sich dadurch, daß er die Basen mit Barythydrat verdrängte und die schwerlöslichen Baryumsalze der Asparagin- und Glutaminsäure mit Alkohol fällte. Kutscher[8]) fällte umgekehrt die Basen mit Phosphorwolframsäure aus; der saure Rückstand lieferte aber auch keine kristallinischen Produkte. Für die Glutaminsäure kam Kutscher noch zum Ziel, indem er sie, nach Entfernung der Basen, des Tyrosins und eines Teils des Leucins, als Zinksalz fällte und aus der von Zink befreiten Lösung auskristallisieren ließ. Die Asparaginsäure haben Hlasiwetz und Habermann als Silbersalz, Ritthausen als Kupfersalz bestimmt. Doch sind die Methoden unsicher, mit großen Verlusten verbunden und gelingen nur bei asparaginsäurereichen Körpern. Praktisch noch nicht erprobt ist eine von Kutscher[9]) ausgearbeitete Methode, die auf der Bildung der Silbersalze der Aminosäuren beruht. Er versetzt ihre Lösung mit Silbernitrat von 20 Proz.

---

[1]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 18 (1902). — [2]) E. Fischer, ibid. **33**, 151 (1901); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 433 (1901). — [3]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **107**, 218 (1869). — [4]) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873); R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 395 (1899). — [5]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **103**, 236 (1868); F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilitationsschrift. Marburg 1899. — [6]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 123 (1899); F. Hofmeister, Liebigs Ann. **189**, 6 (1877). — [7]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [8]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [9]) Derselbe, Sitz.-Ber. d. Berliner Akad. d. Wiss., phys.-math. Kl., 29. Mai 1902; Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 111 (1903).

und dann mit Barythydrat. Dabei scheiden sich die schwerlöslichen Silbersalze des Leucins und des Glykokolls ab; die Salze des Alanins und der Aminovaleriansäure sind löslich.

Eine brauchbare Methode zur Isolierung der Aminosäuren schuf erst E. Fischer[1]). Er verwandelt die Aminosäuren nach dem Vorgange von Curtius[2]) in ihre Äthylester und trennt diese durch fraktionierte Destillation bei möglichst stark vermindertem Druck. Nur der Glykokollester wird nicht destilliert, sondern vorher auskristallisieren gelassen[3]). Aus dem bei der Ausätherung der Ester verbleibenden Rückstande wird die Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure[4]) gewonnen, der nach Destillation der Ester verbleibende Rückstand liefert Leucinimid[5]). Ein Teil der Glutaminsäure wurde auch direkt als Chlorhydrat gewonnen[5]), das Tyrosin nach der alten Methode einfach auskristallisieren gelassen[6]). Die Rückverwandlung der Ester in die Aminosäuren geschieht bei den niedrig siedenden Produkten durch Kochen mit Wasser, bei den höher siedenden mit Barythydrat. Für die genaueren Vorschriften zur Trennung der einzelnen Ester durch ihre verschiedene Löslichkeit usw. muß auf die Abhandlungen verwiesen werden (vgl. S. 11). Auf diese Art sind die bisher genannten quantitativen Bestimmungen der Aminosäuren durchgeführt worden. Eine andere Methode stammt von E. Fischer und Bergell[7]), nämlich die Überführung in $\beta$-Naphthalinsulfoderivate, die sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit sehr gut zur Gewinnung der Aminosäuren eignen und von Abderhalden[8]), Abderhalden und Bergell[9]) und Fischer und Bergell[10]) erfolgreich benutzt worden sind. — Speziell das Serin wurde als $\beta$-Naphthalinsulfoserin bestimmt[11]). Auch mit Phenylisocyanat lassen sich die Aminosäuren verkuppeln, und die gebildeten Produkte können zur Identifizierung dienen[12]).

Indessen liefert auch E. Fischers Estermethode nur Minimalwerte, da „bei der Isolierung der einzelnen Spaltungsprodukte Verluste unvermeidlich sind; auch gelingt es selbst nach dreimaliger Veresterung nicht, die Monoaminosäuren quantitativ zu gewinnen. Der Rückstand zeigte auch nach dem letzten Ausäthern der Ester immer noch einen

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 433 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901); E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **36**, 268 (1902). — [2]) Th. Curtius u. F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. (2), **37**, 150 (1888). — [3]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 229 (1902). — [4]) Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [5]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 499 (1903). — [6]) Derselbe, ibid. **37**, 484 (1903). — [7]) E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3779 (1902). — [8]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol Chem. **38**, 557 (1903). — [9]) E. Abderhalden und P. Bergell, ibid. **39**, 9 (1903). — [10]) E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, II, 2592 (1902). — [11]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). — [12]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 974 (1894); H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901); E. Fischer u. A. Skita, ibid. **35**, 221 (1902).

sehr starken Estergeruch. Wie eine genaue Untersuchung der einzelnen Fraktionen zeigte, ist die Hauptaufmerksamkeit den höheren Fraktionen zuzuwenden[1])". Die Bildung des Leucinimids beweist überdies das Auftreten von Nebenreaktionen. An anderer Stelle schätzen E. Fischer und Abderhalden[2]) den Verlust bei der Estermethode auf ein Drittel, der bei den einzelnen Aminosäuren sehr verschieden groß ist.

Die Methode zur Bestimmung der Basen, des Lysins, Arginins und Histidins stammt von Kossel und Kutscher[3]). Nach Entfernung des Ammoniaks durch Destillation mit Baryumkarbonat[4]) wird das Gemenge der Spaltungsprodukte mit überschüssigem[3])[5]) Silbersulfat versetzt und mit Barythydrat gesättigt; dabei fallen Histidin und Arginin aus. Sie werden gelöst, Baryt und Silber entfernt, die Lösung von neuem mit Silbernitrat versetzt und nun vorsichtig so lange Barythydrat hinzugefügt, bis das Histidin ausfällt, das dann nach Kossel und Patten[6]) durch Fällen mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung gereinigt wird. Aus dem Filtrat vom Histidin wird durch Sättigen mit Barythydrat das Arginin gefällt und in das Sulfat oder Nitrat überführt. Aus dem Filtrat von dem ersten Silberniederschlag wird das Lysin mit Phosphorwolframsäure gefällt und in das Pikrat überführt. Diese Kosselsche Methode hat den großen Vorteil, daß sie bei genauer Ausführung quantitativ arbeitet. Die drei Basen sind dadurch neben dem Ammoniak die einzigen Spaltungsprodukte des Eiweiß, von denen annähernd genaue Zahlen und nicht nur Minimalwerte angegeben werden können; sie sind deshalb in den letzten Jahren vielfach bestimmt worden, und wir sind über ihr Vorkommen besser unterrichtet als selbst über das des altbekannten und leicht nachzuweisenden Leucins und Tyrosins.

Die Methoden zur Bestimmung des Ammoniaks, Cystins, Tryptophans u. a. werden bei diesen besprochen.

Folgende primäre Spaltungsprodukte des Eiweiß sind bisher mit Sicherheit festgestellt worden:

1. Glykokoll, $C_2H_5NO_2$, Aminoessigsäure. Es wurde von Braconnot[7]) im Leim, von Städeler[8]) im Fibroin der Seide entdeckt, ist indessen erst von E. Fischer im Leim[9]) und Fibroin[10]) quantitativ bestimmt worden. Später haben es Spiro[11]) und E. Fischer[12]) und

---

[1]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 493 (1903). — [2]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **36**, 268 (1902). — [3]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [4]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [5]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [6]) A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903). — [7]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Physique (Gay-Lussac u. Arago) **13**, 113 (1820). — [8]) G. Städeler, Liebigs Ann. **111**, 12 (1859). — [9]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 229 (1902); E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [10]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [11]). K. Spiro, ibid. **28**, 174 (1899). — [12]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, ibid. **36**, 462 (1902).

Abderhalden[1]) auch im Serumglobulin, Fibrin, Edestin und Horn gefunden. Spiro benutzte die Überführung des Glykokolls in Hippursäure, E. Fischer die Unlöslichkeit des salzsauren Glykokolläthylesters zur Darstellung. So ist das Glykokoll quantitativ am genauesten von allen Monoaminosäuren bestimmbar. In den meisten Eiweißkörpern fehlt es aber ganz, was deshalb von besonderem Interesse ist, weil das Glykokoll nach Pick[2]) und E. Fischer und Abderhalden[3]) einer besonderen Gruppe im Eiweiß, der sog. Antigruppe (s. u.), angehört. Das Vorkommen im Globin, das von Spiro[4]) behauptet, von Abderhalden[5]) bestritten wird, und im Seidenleim[6]) ist noch fraglich. — Das Glykokoll wird auch Glycin genannt. Über die Derivate des Glykokolls, die für die Erforschung der Eiweißkonstitution von hervorragender Bedeutung geworden sind, das Glycylglycin usw. s. S. 59 ff. Das Glykokoll ist die einfachste Aminosäure, und sein eigentümliches Verhalten, zugleich Base und Säure zu sein, ist typisch für alle anderen Aminosäuren und damit auch für die Eiweißkörper (vgl. Kap. V).

2. Alanin, $C_3H_7NO_2$, $\alpha$-Aminopropionsäure. Es war früher nur als Spaltungsprodukt einiger Albuminoide, wie des Seidenfibroins[7]), bekannt, ist aber von E. Fischer[8]) als ein ganz allgemein verbreitetes Spaltungsprodukt der Eiweißkörper nachgewiesen worden, das nur wegen seiner Löslichkeit bisher übersehen worden war. Viel länger bekannt sind die aromatischen Derivate des Alanins, das Phenylalanin und besonders das Tyrosin, die Oxyphenylaminopropionsäure; vielleicht ist auch die Stammsubstanz der Indolgruppe im Eiweiß ein Alaninderivat. Auch Serin und Cystin sind Alaninderivate. Das im Eiweiß vorkommende Alanin ist d-Alanin[9]). Seine spezifische Drehung in starker Salzsäure beträgt nach E. Fischer[9])

$$\alpha_D^{20} = +\,9{,}68.$$

Es steht daher in direkter Beziehung zu der im totenstarren Muskel, auch im lebenden Organismus gefundenen Fleischmilchsäure[10]). Da auch die Kohlehydrate leicht in Milchsäure übergehen, vermittelt das Alanin eine Beziehung zu diesen[11]).

3. Aminovaleriansäure, $C_5H_{11}NO_2$. Sie ist zuerst von

---

[1]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 499 (1903); E. Abderhalden u. W. Falta, ibid. **39**, 143 (1903). — [2]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899). — [3]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [4]) K. Spiro, ibid. **28**, 174 (1899). — [5]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903). — [6]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **35**, 221 (1902). — [7]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 1407 u. 1529 (1888). — [8]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901); s. auch Tabelle S. 42 bis 47 und die anderen zitierten Arbeiten von Fischer und seinen Schülern, S. 11. — [9]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 2451 (1899); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902). — [10]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [11]) E. Fischer und Abderhalden, ibid. **36**, 268 (1902).

E. Schulze[1]) in keimenden Pflanzen, später von Kossel[2]) in dem Protamin aus Heringssperma, dem Klupein, gefunden worden. E. Fischer hat sie bisher aus Kasein[3]), Horn[4]) und Leim[5]), wahrscheinlich auch aus Fibroin[6]) und Zein[7]) darstellen können. Da sie in ihren Eigenschaften dem Leucin sehr nahe steht, ist ihre Darstellung neben dem gewöhnlich in überwiegender Menge vorhandenen Leucin außerordentlich schwierig[3]), und es ist E. Fischer denn auch noch nicht gelungen, sie in solcher Reinheit zu isolieren, daß er sie genauer charakterisieren und mit einer der von ihm und Slimmer[8]) dargestellten Aminovaleriansäuren bestimmt identifizieren konnte. Er hält sie indessen für $\alpha$-Aminoisovaleriansäure. Genauer ist sie von Schulze und Winterstein[9]) untersucht worden: sie löst sich in 11 Tln. Wasser, bildet ein leicht lösliches Kupfersalz, das nach E. Fischer[3]) mit dem Leucinkupfer zusammen zu kristallisieren liebt. Sie ist rechtsdrehend[9]):

$$\alpha_D = + 27{,}9.$$

Da das Arginin, ein regelmäßiges Spaltungsprodukt aller Eiweißkörper, Guanidinaminovaleriansäure ist (s. u.), liegt es nahe, daran zu denken, daß die Aminovaleriansäure sekundär aus dem Arginin entsteht. Das ist indessen unmöglich, da sie sich von einer Isovaleriansäure ableitet, während das Arginin eine gerade Kohlenstoffkette besitzt. Auch ist die Argininmenge, die unter verschiedenen Bedingungen aus demselben Eiweißkörper entsteht, zu gleichmäßig, als daß man eine gelegentliche weitere Zerlegung des Arginins annehmen könnte[10]). Daß die Aminovaleriansäure nicht früher und öfter gefunden ist, führt E. Fischer[3]) nur auf die großen Schwierigkeiten ihrer Isolierung zurück. Schulze und Winterstein[9]) empfehlen zu ihrer Darstellung zwei- bis dreiwöchentliche Keimpflanzen von Lupinus luteus und Lupinus albus, in denen relativ wenig Leucin enthalten ist. — Eine $\delta$-Aminovaleriansäure, die H. Salkowski[11]) einmal bei der Fäulnis fand, ist ein sekundäres Spaltungsprodukt und hat nichts mit dieser hier zu tun (s. u. S. 52).

4. Leucin, $C_6H_{13}NO_2$, Aminokapronsäure. Wie erwähnt, ist es neben dem Glykokoll das älteste und neben dem Tyrosin das bekannteste der Eiweißspaltungsprodukte. Mit Ausnahme der Protamine ist es bisher in keinem darauf untersuchten Eiweißkörper vermißt worden. Ehe man freilich daraufhin dem Leucin eine Sonderstellung zuerkennen

---

[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 193 (1892); **28**, 465 (1899). — [2]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899). — [3]) E. Fischer, ibid. **33**, 151 (1901). — [4]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, ibid. **36**, 462 (1902). — [5]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [6]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [7]) L. Langstein, ibid. **37**, 508 (1903). — [8]) M. D. Slimmer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, I, 400 (1902). — [9]) E. Schulze und E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [10]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [11]) H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, I, 1191 u. **16**, II, 1802 (1883); **31**, II, 776 (1898).

will, muß man bedenken, daß bis zu Kossel, Drechsel und E. Fischer Leucin, Tyrosin und höchstens Glutamin- und Asparaginsäure die einzigen leichter nachweisbaren Eiweißspaltungsprodukte waren. Schon heute sind die Hexonbasen verbreiteter als das Leucin, und in den wenigen bisher untersuchten Eiweißkörpern hat E. Fischer das Alanin, Phenylalanin, die α-Pyrrolidinkarbonsäure, Glutamin- und Asparaginsäure auch überall gefunden. Sicher übertrifft aber das Leucin bei den meisten Eiweißkörpern an Menge alle übrigen Spaltungsprodukte. Die älteren Angaben von Cohn[1]), Pröscher[2]) und Erlenmeyer und Schöffer[3]), die im Kasein, Globin und Elastin mehr als 40 Proz. Leucin fanden, sind zwar sicher zu hoch. Denn sie alle haben nur die „Rohfraktion" bestimmt, von der das Leucin nur einen Teil ausmacht. Aus einem derartigen Rohprodukt erhielt E. Fischer[4]) mit der Estermethode nur etwa ein Drittel wirkliches Leucin, und er beschreibt eingehend die Schwierigkeit, das Leucin von anderen Aminosäuren ähnlichen Verhaltens, z. B. der Aminovaleriansäure, durch Umkristallisieren zu trennen[4])[5]). Das meiste aus Eiweiß gewonnene Leucin soll mit einem stickstoff- und schwefelhaltigen Körper verunreinigt sein[5]). Aber auch das, natürlich unter starken Verlusten, gereinigte Leucin macht noch einen sehr großen Teil der Spaltungsprodukte aus. Abderhalden fand im Globin[6]) 30 Proz., im Serumalbumin[7]) 20 Proz., im Edestin[8]) 20,9 Proz., wie immer bei der Estermethode Minimalzahlen.

Das Leucin ist α-Aminoisobutylessigsäure[9])[10]), enthält also keine unverzweigte Kohlenstoffkette. Damit unterscheidet es sich scharf von dem Lysin, der Diamino-n-kapronsäure; es kann auch nicht wohl in direkter Beziehung zu den Kohlehydraten stehen, woran Kossel[11]), Fr. Müller[12]) und E. Fischer[13]) denken. Das aus dem Eiweiß gewonnene Leucin ist nach E. Fischer[14]) l-Leucin, da es in wässeriger Lösung links dreht; in saurer und alkalischer Lösung dreht es freilich rechts. Nach E. Schulze und Winterstein[15]) beträgt in Salzsäure von 24 Proz.

$$\alpha_D = +18{,}9.$$

Leucin löst sich in 46 Tln. Wasser[10]). Die drei Leucine, das d-, l- und r-Leucin, und eine Reihe ihrer Derivate sind von E. Fischer[14])

[1]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896); **26**, 395 (1899). — [2]) F. Pröscher, ibid. **27**, 114 (1899). — [3]) Erlenmeyer u. A. Schöffer, Journ. f. prakt. Chem. (1) **80**, 357 (1860). — [4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 433 [S. 446] (1901). — [5]) E. Fischer, ibid. **33**, II, 2370 (1900). — [6]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). — [7]) Derselbe, ibid. **37**, 495 (1903). — [8]) Derselbe, ibid. **37**, 499 (1903). — [9]) E. Schulze und Likiernik, ibid. **17**, 513 (1892). — [10]) B. Gmelin, ibid. **18**, 21 (1893). — [11]) A. Kossel, ibid. **25**, 165 (1898). — [12]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biolog. **42**, 468 (1901). — [13]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 268 (1902). — [14]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2370 (1900). — [15]) E. Schulze und E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902).

eingehend untersucht und ineinander überführt worden. Das aktive Leucin wird sehr leicht racemisiert[1]), und das aus Eiweißkörpern dargestellte Leucin enthält daher immer relativ viel Racemkörper, so daß E. Fischer für manche Darstellungen empfiehlt, gleich die Gesamtmenge zu racemisieren; der Racemkörper ist auch schwerer löslich. Der Schmelzpunkt von allen drei Leucinen ist 293 bis 295°; sie schmelzen unter Zersetzung. Ein Derivat des Leucins ist das Leucinimid (s. S. 34).

5. Asparaginsäure, $C_4H_7NO_4$, Aminobernsteinsäure. Sie wurde zuerst von Ritthausen[2]) bei der Spaltung pflanzlicher Eiweißkörper durch Schwefelsäure gefunden und quantitativ bestimmt. Kreusler[3]) erhielt sie auf dieselbe Weise aus Kasein, Eiereiweiß und Vitellin aus Eigelb, Hlasiwetz und Habermann[4]) mittels Salzsäure aus Kasein. Salkowski und Radziejewski[5]) fanden sie bei der Trypsinverdauung des Fibrins; E. Schulze fand sie als eines der Hauptspaltungsprodukte in vielen Keimlingen (vgl. S. 54). E. Fischer und seine Schüler haben sie endlich aus allen untersuchten Eiweißkörpern, anscheinend mit Ausnahme des Fibroins, dargestellt. Sie ist aber überall nur in kleiner Menge vorhanden. Die im Eiweiß vorkommende ist nach E. Fischer[6]) l-Asparaginsäure, dreht aber nur in wässeriger und alkalischer Lösung schwach nach links, in starker Salzsäure dagegen nach rechts:

$$\alpha_D = +25{,}7.$$

Die Asparaginsäure schmeckt stark sauer und nicht süß[7]).

6. Glutaminsäure, $C_5H_9NO_4$, $\alpha$-Amino-n-glutarsäure, $\alpha$-Amino-n-brenzweinsäure. Auch sie wurde zuerst von Ritthausen[2])[8]) in pflanzlichen Eiweißkörpern, dann von Hlasiwetz und Habermann[4]) bei der Salzsäurespaltung des Kaseins, von Knieriem[9]) und Kutscher[10]) bei der Trypsinverdauung des Fibroins und der Pankreaseiweißkörper nachgewiesen. Später wurde sie von Kutscher[11]) und E. Fischer als ein sehr allgemein verbreitetes Spaltungsprodukt erkannt. Mit Ausnahme der Protamine und der Seide konnte sie in allen untersuchten Eiweißkörpern aufgefunden werden, und zwar in erheblicher Menge. Für die älteren Angaben von Cohn, Hlasiwetz und Habermann, Horbaczewski und Ritthausen gilt das beim Leucin gesagte. Aber auch Kutscher konnte in pflanzlichen Eiweißen bis zu 18, Lang-

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2370 (1900). — [2]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. (1) **106**, 445 (1869); H. Ritthausen u. U. Kreusler, ibid. (2) **3**, 314 (1871). — [3]) W. Kreusler, ibid. **107**, 240 (1869). — [4]) Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Annalen **169**, 150 (1873). — [5]) E. Salkowski u. S. Radziejewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 7, II, 1050 (1874). — [6]) E. Fischer, ibid. **32**, II, 2451 (1899). — [7]) Derselbe ibid. **35**, III, 2660 (1902). — [8]) H. Ritthausen, Die Getreidearten usw., Bonn, M. Cohen & Co. (1872). — [9]) Knieriem, Zeitschr. f. Biolog. **11**, 199 (1875). — [10]) F. Kutscher, Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, Straßburg, Trübner 1899. — [11]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 111 (1903).

stein[1]) im Zein 12 Proz. finden, also am meisten nach dem Leucin. Über das Vorkommen des Glutamins in Pflanzen vgl. S. 54. Die natürlich vorkommende ist nach E. Fischer[2]) d-Glutaminsäure. In salzsaurer Lösung beträgt

$$\alpha_D = + 30{,}45.$$

Die Glutaminsäure schmeckt nicht süß, sondern fade und nur schwach sauer. Eine eingehende Schilderung der Glutaminsäure, ihrer Salze und Kristalle findet sich bei Habermann[3]).

7. Phenylalanin, $C_9H_{11}NO_2$, Phenyl-α-aminopropionsäure. Sie ist zuerst von E. Schulze[4]) aus keimenden Pflanzen isoliert, ihr Vorkommen im Eiweiß aber schon vorher erschlossen worden. Denn bei der Zersetzung des Eiweiß durch Fäulnisbakterien entstehen neben Phenol, Kresol, Oxyphenylessigsäure und Oxyphenylpropionsäure, die aus dem Tyrosin entstehen, in analoger Weise Phenyläthylamin, Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure. Nencki[5]) und Salkowski[6]) nahmen daher eine Phenylaminopropionsäure als deren Muttersubstanz an. Ebenso fanden Guckelberger[7]), Maly[8]), Bernert[9]), Pick[10]), Ducceschi[11]) und Spiro[12]) Derivate einer nicht hydroxylierten Aminosäure. Es gelang denn auch E. Fischer und seinen Schülern, es in allen untersuchten Eiweißkörpern zu finden, und zwar, wie dies Nencki[13]) schon angenommen hatte, in einer Menge, die der des anderen aromatischen Körpers, des Tyrosins, nicht nachsteht, sie häufig übertrifft (vgl. Tabelle auf S. 42 bis 47). Im Eiweißmolekül gehört es mit dem Glykokoll und der α-Pyrrolidinkarbonsäure ausschließlich der sog. Antigruppe an[10])[14]), für die es im Gegensatz zum Tyrosin charakteristisch ist.

Das natürliche ist das l-Phenylalanin[15])[16]). E. Schulze und Winterstein[15]) bestimmten $\alpha_D = -38{,}1$ bis $-40{,}2$.

E. Fischer[16]), dem es nicht gelang, das l-Phenylalanin völlig zu reinigen, fand für d-Phenylalanin

$$\alpha_D = + 35{,}08.$$

---

[1]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **37**, 508 (1903). — [2]) E. Fischer, Bericht d. deutschen chem. Ges. **32**, II, 2451 (1899). — [3]) J. Habermann, Liebigs Ann. **179**, 248 (1875). — [4]) E. Schulze und E. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884); E. Schulze, ibid. **17**, 193 (1892). — [5]) M. Nencki, Monatshefte für Chemie **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [6]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885); E. Salkowski, Die Lehre vom Harn, S. 26, 1872; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901). — [7]) Guckelberger, Liebigs Annalen **64**, 39 (1848). — [8]) R. Maly, Monatshefte f. Chemie **10**, 26 (1889). — [9]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [10]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899). — [11]) V. Ducceschi, Hofmeisters Beiträge **1**, 338 (1901). — [12]) K. Spiro, idid. **1**, 347 (1901). — [13]) M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1889). — [14]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [15]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [16]) E. Fischer u. A. Mouneyrat, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2383 (1900).

Das Phenylalanin ist ziemlich schwer löslich. 1 Tl. braucht nach E. Fischer[1]) 35,3, nach Schulze und Winterstein[2]) 39,5 Tle. Wasser zur Lösung. Das Phenylalanin schmeckt süß[3]). Bei der Oxydation des Phenylalanins mit Schwefelsäure und Bichromat tritt der charakteristische Geruch nach Phenylacetaldehyd auf[4]). Im Gegensatz zu den anderen Monoaminosäuren, die durch Phosphorwolframsäure nicht oder nur in starker Konzentration gefällt werden, ist dies bei Phenylalanin noch in 0,25 proz. Lösung der Fall[5]), was Schulze und Winterstein[5]) zu seiner Isolierung benutzen. Zur Darstellung empfehlen sie zwei- bis dreiwöchentliche Keimpflanzen von Lupinus luteus oder albus[6]).

8. Tyrosin, $C_9H_{11}NO_3$, p-Oxyphenyl-$\alpha$-aminopropionsäure. Es ist, wie schon erwähnt, eines der längstgekannten Spaltungsprodukte, und ist wegen seiner Schwerlöslichkeit auch schon früh quantitativ bestimmt worden. Auch heute noch wird es am besten so bestimmt, daß man das Gemenge der Spaltungsprodukte von Schwefelsäure, Baryt, oder Salzsäure befreit und einengt. Dann kristallisiert das Tyrosin ziemlich vollständig und leidlich rein aus (über seine Trennung vom Leucin vgl. S. 14). Im Gegensatz zum Phenylalanin ist es charakteristisch für die Hemigruppe des Eiweiß[7]) und fehlt daher dem Leim und der Heteroalbumose, außerdem einigen Protaminen.

Das natürliche ist das l-Tyrosin[8]). E. Fischer[8]) bestimmte in einer Auflösung des Tyrosins in Salzsäure von 21 Proz.

$$\alpha_D = -8{,}64.$$

Schulze und Winterstein haben aber gefunden, daß im Gegensatz zu den anderen Aminosäuren das Tyrosin die stärkste Drehung in 4 proz. Salzsäurelösung zeigt; für diese fanden sie

$$\alpha_D = -16{,}4.$$

Das Tyrosin ist in Wasser schwer löslich.

Das Tyrosin gibt eine Reihe charakteristischer Farbenreaktionen:

1. Die Millonsche Reaktion. Kocht man eine tyrosinhaltige Flüssigkeit mit dem sogenannten Millonschen Reagens, einer Lösung

---

[1]) E. Fischer u. A. Mouneyrat, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2383 (1900). — [2]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [4]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [5]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 574 (1901); **35**, 210 (1902). — [6]) Dieselben, ibid. **35**, 299 (1902). — [7]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger naturhist. med. Vereins, N. F., III, 286 (1885); W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biologie **22**, 423 (1886); E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899); E. Fischer und P. Bergell, Chemikerzeitung 1902, II, S. 939; E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [8]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, III, 3638 (1899); E. Schulze u. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902).

von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, so färbt sich die Flüssigkeit rot, je nach der Konzentration rosa bis schwarzrot. Die Reaktion wird von allen Benzolderivaten gegeben, die einen Wasserstoff durch die Hydroxylgruppe ersetzt haben. Genauere Angaben über das Verhalten verschiedener Benzolderivate zum Millonschen Reagens macht Nasse[1]). Substitution der anderen Benzolwasserstoffe durch Halogene zerstört die Millonsche Reaktion[2]). Nicht nur das Tyrosin, sondern auch das Eiweiß selbst gibt die Millonsche Reaktion (s. S. 4).

2. Die Piriasche Reaktion[3]). Man erwärmt Tyrosin in Substanz mit etwas konzentrierter Schwefelsäure, neutralisiert mit Baryumkarbonat, filtriert und setzt zu der Lösung von tyrosinschwefelsaurem Baryum sehr verdünntes Eisenchlorid. Dann erhält man eine tiefviolette Färbung infolge Bildung von tyrosinschwefelsaurem Eisen.

3. Die Mörnersche Reaktion[4]). Man mischt 1 Tl. Formaldehyd, 45 Tle. Wasser, 55 Tle. konzentrierte Schwefelsäure. Wenn man diese haltbare Lösung mit Tyrosin kocht, erhält man eine Grünfärbung.

4. Sehr charakteristisch ist endlich die Dunkelfärbung des Tyrosins durch pflanzliche Oxydasen, die sog. Tyrosinasen. Nach Bertrand[7]) extrahiert man Champignons (Russula nigricans) mit Wasser und fällt mit Alkohol. Der in Wasser gelöste Niederschlag färbt Tyrosin in einigen Stunden erst rot, dann schwarz (vgl. auch S. 55).

Die größten Tyrosinmengen liefert das Fibroin aus Seide[5]) und das Zein[6]), nächstdem Keratin, Kasein und Protalbumose (vgl. Tabelle auf S. 42 bis 47).

9. Tryptophan, $C_{11}H_{12}N_2O_2$, Skatol-α-aminoessigsäure. Zuerst von Kühne[8]) und Nencki[9]), später besonders von E. und H. Salkowski[10]) wurden die Produkte der Eiweißfäulnis Indol, Skatol und deren Derivate, wie Skatolkarbonsäure[11]) und Skatolessigsäure[9])[12]) gefunden. Als deren Muttersubstanz nahmen Nencki und Salkowski[13]) eine Skatolaminoessigsäure an. Ferner wurde von Tiedemann und

---

[1]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 361 (1901). — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **56**, 393 (1897); (2) **57**, 365 (1898); A. Oswald, Hofmeisters Beitr. **3**, 391 (1903). — [3]) R. Neumeister, Lehrbuch d. physiol. Chem., 2. Aufl., Jena, G. Fischer 1897, S. 250. — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 86 (1902). — [5]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [6]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [7]) G. Bertrand, C. r. **123**, 463 (1896); auch H. Steudel, Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 273. — [8]) W. Kühne, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 206 (1875). — [9]) M. Nencki, ibid. **7**, II, 1593 (1874); **8**, I, 336 (1875); **10**, I, 1032 (1877); Monatshefte f. Chem. **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [10]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885). — [11]) Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 189 (1880); **13**, II, 2217 (1880). — [12]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 309 (1899). — [13]) Derselbe, Die Lehre vom Harn, S. 26 (1882); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901).

Gmelin, später von Kühne[1]) ein eigenartiges Chromogen unter den tryptischen Produkten der Eiweißspaltung beschrieben, das in saurer Lösung mit Brom- oder Chlorwasser einen violetten Farbstoff bildet. Stadelmann[2]) nennt ihn Proteinochrom, Neumeister[3]) Tryptophan. Winternitz[4]), Nencki[5]), Beitler[6]) und Kurajeff[7]) haben ihn darzustellen versucht.

Endlich ist von Adamkiewicz[8]) eine Farbenreaktion der Eiweißkörper mit Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure beschrieben worden, von der Hopkins und Cole[9]) zeigen konnten, daß sie nicht durch den Eisessig entsteht, sondern durch Glyoxylsäure, die in kleinen Mengen meist im Eisessig enthalten ist. Es ist nun Hopkins und Cole[10]) gelungen, aus dem Gemenge der Spaltungsprodukte des Eiweiß durch Säuren oder Trypsin mittelst Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung einen Körper zu isolieren, der erstens eine Skatolaminoessigsäure ist, zweitens das Tryptophan ist und drittens die Reaktion mit Glyoxylsäure und Schwefelsäure gibt. Sie behalten die Bezeichnung Tryptophan bei.

Das Tryptophan ist in reinem Zustande von Hopkins und Cole bisher erst aus dem Kasein, Fibrin, Eieralbumin und den Serumeiweißen gewonnen worden. Die Tryptophanreaktion aber und die Indolbildung beweisen seine Existenz in den meisten Eiweißkörpern. Wenn man das Eiweiß in die Hemi- und Antigruppe zerlegt (s. S. 66), so gehört das Tryptophan mit dem Tyrosin zusammen nach Pick[11]) und E. Fischer und Abderhalden[12]) zur Hemigruppe. Es fehlt daher dem Leim[13]) und der Heteroalbumose[11]).

In den älteren Arbeiten von Nencki, Beitler und Kurajeff ist von mehreren Farbstoffen die Rede; ob es sich hier lediglich um Verunreinigungen handelt, ob das Tryptophan mehrere Bromierungsstufen besitzt, oder ob außer dem Tryptophan noch andere Chromogene aus dem Eiweiß hervorgehen, steht dahin. Das Bromtryptophan ist in Wasser, Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther nicht, in Alkohol schwer löslich, löst sich dagegen sehr leicht in Essigester und Amylalkohol. In amylalkoholischer Lösung gibt es einen Absorptionsstreifen zwischen

---

[1]) W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F. I, 236; III, 467 (1886). — [2]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **26**, 491 (1890). — [3]) R. Neumeister, ibid. **26**, 324 [Anm. S. 329 ff.] (1890). — [4]) H. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 460 (1892). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 560 (1895). — [6]) C. Beitler, ibid. **31**, II, 1604 (1898). — [7]) D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 501 (1891). — [8]) A. Adamkiewicz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 156 (1874); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 161 (1875). — [9]) F. G. Hopkins and S. W. Cole, Proc. Roy. Soc. **68**, 21 (1901). — [10]) Dieselben, Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901); **29**, 451 (1903). — [11]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [12]) E. Fischer und E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [13]) R. Maly, Monatsh. f. Chem. **10**, 26 (1889); M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874).

571 und 540 $\mu\mu$. Durch die Entdeckung von Hopkins und Cole wurden die älteren Angaben über einen Indol- und einen Pyrrolkern im Tryptophan bestätigt, auch Nenckis Annahme von einer Beziehung des Tryptophans zu den Melaninen erklärt; denn Hopkins und Cole haben beobachtet, daß das Tryptophan große Neigung zeigt, beim Kochen mit Säuren oder selbst allein mit Wasser in braungefärbte Stoffe überzugehen. Daher fehlt es auch meist unter den Produkten der Säurespaltung.

Die Derivate des Tryptophans sind Träger noch einer anderen Farbenreaktion: Taucht man einen Fichtenspan in starke Salzsäure und bringt ihn hierauf in wässerige Indollösung, so färbt er sich allmählich kirschrot. Farbenreaktionen der Skatolkarbonsäure beschreibt Salkowski[1]).

10. $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure, $C_5H_9NO_2$. Kurz nachdem sie von Willstätter[2]) zuerst beschrieben war, wurde sie von E. Fischer[3]) unter den Spaltungsprodukten des Kaseins entdeckt und ist seitdem von ihm und seinen Schülern in allen untersuchten Eiweißkörpern gefunden worden (vgl. Tabelle S. 42 bis 47). Nach E. Fischer und Abderhalden[4]) gehört sie der Antigruppe an.

Die im Eiweiß vorkommende ist l-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure. E. Fischer und Dörpinghaus[5]) bestimmten

$$\alpha_D^{20^0} = -47{,}6.$$

Gewöhnlich wird ein großer Teil als Racemkörper gefunden. Der Schmelzpunkt ist 203 bis 204°[6]). Sie schmeckt süß[7]).

E. Fischer hat sofort die Frage aufgeworfen, ob die Pyrrolidinkarbonsäure ein primäres Spaltungsprodukt sei, oder ob der Pyrrolring durch die starke Salzsäure aus einem anderen Spaltungsprodukt, etwa einer Aminovaleriansäure, oder Glutaminsäure oder einer Oxysäure, sekundär gebildet wird. Die Entstehung der $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure durch eine derartige Ringschließung unter der Einwirkung von Salzsäure hat er selbst beobachtet[8]). Er hat das Kasein durch Natronlauge von 10 Proz. gespalten und dabei etwa ebensoviel Pyrrolidinkarbonsäure wie in der Säurespaltung gefunden[9]). Da aber bei der Veresterung doch noch starke Salzsäure auf die Spaltungsprodukte einwirken mußte, hält er den Versuch nicht für absolut beweisend. Der Versuch, durch Trypsinwirkung eine Entscheidung herbeizuführen, ist unmöglich, da

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 8 u. 23 (1884). — [2]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, I, 1160 (1900). — [3]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 151 (1901). — [4]) E. Fischer und E. Abderhalden, ibid. 39, 81 (1903). — [5]) E. Fischer und T. Dörpinghaus, ibid. 36, 462 (1902). — [6]) E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, ibid. 35, 70 (1902). — [7]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, III, 2660 (1902). — [8]) Derselbe, ibid. 34, I, 454 (1901). — [9]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 227 (1902).

Trypsin die Pyrrolidinkarbonsäure gar nicht in Freiheit setzt[1]). Die Frage ist also noch offen. E. Fischer[2]) macht aber besonders darauf aufmerksam, daß die Menge der Pyrrolderivate und der Diaminosäuren parallel geht. „Die quantitative Beziehung zwischen der zyklischen Säure und den Diaminoverbindungen scheint allgemein zu sein und gibt der Vermutung Raum, daß sie einen gemeinsamen Ursprung haben[3])." Durch Kochen mit Salzsäure entsteht aus den Diaminosäuren indessen keine Pyrrolidinkarbonsäure[1]).

11. Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure $C_5H_9NO_3$. Auch sie ist von E. Fischer[4]) unter den Spaltungsprodukten des Leims aufgefunden worden; sie kristallisierte aus dem Rückstand, der nach Abdestillieren der Ester der Aminosäuren und Ausfällung der Diaminosäuren durch Phosphorwolframsäure bleibt. Von der Möglichkeit der sekundären Entstehung gilt das von der vorigen Gesagte. Sie ist linksdrehend:

$$\alpha_D = -81{,}04.$$

In Wasser ist sie äußerst leicht, in Alkohol sehr wenig löslich. Sie schmeckt süß.

Auch im Kasein[3]), Globin und Edestin ist sie gefunden, kann aber auch noch weit verbreiteter sein.

12. Serin, $C_3H_7NO_3$, $\alpha$-Amino-$\beta$-oxypropionsäure. Das Serin wurde seinerzeit von Cramer[5]) unter den Spaltungsprodukten der Seide entdeckt, woher es auch den Namen hat. Als verbreitetes Spaltungsprodukt wies es erst E. Fischer[6]) nach und bestimmte seine genauere Konstitution[7]). Es ist bisher in keinem daraufhin untersuchten Eiweißkörper vermißt, meist freilich nur in geringer Menge gefunden worden, was aber bei der Schwierigkeit[8]) der Darstellung nichts beweist. Es ist $\alpha$-Amino-$\beta$-oxypropionsäure, während das Isoserin $\beta$-Amino-$\alpha$-Oxypropionsäure ist, steht also in nahen Beziehungen zum Cystein, dem Thioserin[9]). Eine bequeme Synthese des Serins hat kürzlich auch Erlenmeyer[10]) ausgeführt.

In wässeriger Lösung dreht es nicht[7]). Es schmeckt süß[11]). E. Fischer[6]) betont, wie wichtig es sei, daß neben den einfachen Aminosäuren in dem Serin zum ersten Male eine Oxyaminosäure gefunden sei; er vermutet eine Beziehung zu den Kohlehydraten; faßt

---

[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [2]) Dieselben, ibid. **36**, 268 (1902). — [3]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 155 (1903). — [4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [5]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. [1] **96**, 76 (1865). — [6]) E. Fischer und A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 221 (1902). — [7]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3787 (1902). — [8]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 462 (1902); E. Fischer, ibid. **39**, 155 (1903). — [9]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 1 (1902). — [10]) E. Erlenmeyer jun., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3769 (1902). — [11]) E. Fischer, ibid. **35**, III, 2660 (1902).

er doch das Glukosamin als Bindeglied zwischen den Hexosen und den Oxyaminosäuren auf[1]).

13. Lysin, $C_6H_{14}N_2O_2$, $\alpha$-, $\varepsilon$-Diamino-n-kapronsäure. Es wurde als erste Base von Drechsel[2]) im Kasein entdeckt, später von Siegfried[3]), E. Schulze[4]), Kossel[5]), Kutscher[6]) und Abderhalden[7]) als äußerst verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt erkannt. Es fehlt nur einigen Pflanzeneiweißkörpern[8]) und einigen Protaminen[8])[9]) (vgl. Tabelle S. 42 bis 47).

Das Lysin ist nach Ellinger[10]) und E. Fischer[11]) $\alpha$-$\varepsilon$-Diamino-n-kapronsäure. Es ist rechtsdrehend und geht, wie alle Aminosäuren, durch Erhitzen mit Barythydrat unter Druck in eine inaktive Form über[3]). Genauere Beschreibungen seiner Eigenschaften finden sich bei Kossel[12]) und Willdenow[13]). Zur Darstellung benutzt man seit Kossel[12])[14]) das schwerlösliche Pikrat. Zum Nachweis kann auch nach Herzog[15]) das Phenylhydantoin vom Schmelzpunkt 183 bis 184° dienen, das es mit Phenylisocyanat bildet.

Von den leicht zugänglichen Eiweißkörpern ist das Lysin in größter Menge im Kasein und im Leim enthalten. Nach Henderson[16]), Kutscher und Steudel[17]) liefert die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl nicht immer richtige Werte, vielleicht, weil ein Teil des Stickstoffs zu Blausäure wird, wie dies bei der Oxydation mit Baryumpermanganat Zickgraf[18]) beobachtet hat.

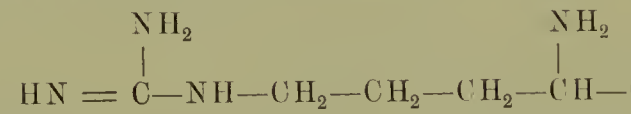
14. Arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, Guanidin-$\alpha$-Amino-n-valeriansäure. Neben dem Lysin stellte Drechsel[19]) aus Kasein eine zweite Base, das Lysatinin, dar. Später fand Hedin[20]) im Horn das früher von

---

[1]) E. Fischer und H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 24 (1903). — [2]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [3]) M. Siegfried, Bericht d. deutschen chem. Ges. **24**, I, 418 (1891). — [4]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 459 (1899); **33**, 547 (1901). — [5]) A. Kossel, ibid. **26**, 586 (1899); A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); D. Lawrow, ibid. **28**, 388 (1899); E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901); A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901). — [6]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift (1899). — [7]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484, 495, 499 (1903). — [8]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [9]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899). — [10]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, III, 3544 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900). — [11]) E. Fischer und F. Weigert, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3772 (1902). — [12]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 586 (1899). — [13]) Cl. Willdenow, ibid. **25**, 523 (1898). — [14]) A. Kossel und F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [15]) R. O. Herzog, ibid. **34**, 525 (1902). — [16]) Y. Henderson, ibid. **29**, 320 (1900). — [17]) F. Kutscher u. H. Steudel, ibid. **39**, 12 (1903). — [18]) Zickgraf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3401 (1902). — [19]) E. Drechsel, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., math.-nat. Kl. 1889, 1890; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [20]) S. G. Hedin, Zeitschr. physiol. Chem. **20**, 186 (1894); **21**, 155 und 247 (1895).

E. Schulze[1]) in Lupinenkeimlingen entdeckte Arginin und erklärte das Lysatinin für ein Gemenge von Arginin und Lysin[2]). Seitdem hat sich durch die Untersuchungen von E. Schulze[3]) und ganz besonders von Kossel[4]) und seinen Schülern[5]) ergeben, daß das Arginin das weitest verbreitete von den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper ist. Ein argininfreies Eiweiß ist bis heute nicht bekannt. Das Salmin[6]), das Protamin aus dem Sperma des Lachses, und das Sturin aus Störsperma bestehen zu $^4/_5$ aus Arginin. In den anderen Protaminen überwiegt es der Menge nach alle anderen und ist auch bei den Histonen und einigen Pflanzeneiweißen sehr reichlich vorhanden, um bei den übrigen Eiweißen freilich gegen die Monoaminosäuren quantitativ in den Hintergrund zu treten (vgl. Tabelle S. 46 bis 47). Über die Kosselsche Anschauung, der das Arginin infolgedessen für den Kern des Eiweißes hält, vgl. S. 71. Da die Protamine schwer zugänglich sind, dürften Edestin und Thymushiston am bequemsten zur Darstellung sein. Schulze und Winterstein[7]) empfehlen auch Keimpflanzen von Lupinus luteus. Die Darstellung erfolgt nach der schon S. 16 geschilderten Methode von Kossel[8]).

Dem Arginin kommt nach E. Schulze[9]), Ellinger[10]), Kutscher[11]) und E. Fischer[12]) folgende Struktur zu:



Infolgedessen kann aus ihm durch einfache Abspaltung sowohl Harnstoff, als Ornithin entstehen. Durch Oxydation mit Baryumpermanganat erhielt Kutscher[11]) Guanidinbuttersäure und weiter Guanidin und Bernsteinsäure. Die Bildung des Harnstoffes aus dem Arginin — wie er glaubte, Lysatinin — ist zuerst von Drechsel erwähnt, später besonders von Kossel[13]) betont worden, der die verschiedene biologische

---

[1]) E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1177 (1886); Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 43 (1886). — [2]) S. G. Hedin, ibid. **21**, 297 (1895). — [3]) E. Schulze, ibid. **24**, 276 (1897); **25**, 360 (1898); E. Schulze und E. Winterstein, ibid. **28**, 459 (1899); **33**, 547 (1901). — [4]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896); **25**, 165 (1898); **26**, 588 (1899); A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **25**, 551 (1898); **31**, 165 (1900); A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901). — [5]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift 1899; D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 388 (1899); E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [6]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 588 (1899). — [7]) E. Schulze und E. Winterstein, ibid. **35**, 299 (1902). — [8]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [9]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **26**, 1 (1898); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, III, 2879 (1897); **32**, III, 3191 (1899). — [10]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898). — [11]) E. Benech u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 278 (1901); F. Kutscher, ibid. **32**, 413 (1901). — [12]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 454 (1901). — [13]) A. Kossel, ibid. **34**, III, 3214 (1901).

Bedeutung des im Arginin präformierten und des synthetisch gebildeten Harnstoffs hervorhebt. Es ist indessen noch nicht erwiesen, daß das Arginin im Stoffwechsel wirklich direkt Harnstoff liefert. Das Ornithin ist in Gestalt des Dibenzoylornithins, der Ornithursäure von Jaffé[1]) im Vogelharn gefunden, von E. Fischer[2]) synthetisch dargestellt worden.

Eine genaue Beschreibung des Arginins, einer Reihe seiner Salze und Derivate, gibt Gulewitsch[3]); ein Benzoylderivat beschreibt Lawrow[4]), das Phenylhydantoin des Ornithins Herzog[5]). Ein sehr schwer lösliches Salz, das zu seiner Isolierung benutzt werden könnte, bildet das Arginin mit Pikrolonsäure[6]). Das Arginin ist rechtsdrehend. In starker Salzsäure bestimmte Gulewitsch

$$\alpha_D = + 21{,}25.$$

Ebenso ist nach E. Fischer die Ornithursäure rechtsdrehend:

$$\alpha_D = + 7{,}85.$$

Durch Erhitzen mit Barythydrat wird das Arginin racemisiert (s. S. 12). Die beiden Arginine zeigen auch abgesehen von der Polarisation Unterschiede in ihrer Löslichkeit und in ihren Kristallformen[7]). Unaufgeklärt ist, weshalb das Fibrin viel mehr r-Arginin liefert, als andere Eiweiße[7]).

15. Histidin, $C_6H_9N_3O_2$. Das Histidin, eine Base von noch nicht aufgeklärter Struktur, wurde von Kossel[8]) als Spaltungsprodukt des Sturins, des Protamins aus Störsperma, entdeckt, dann von Hedin[9]) im Kasein, Eiereiweiß usw. wiedergefunden und ist seitdem von Kossel[10]) und seinen Schülern und E. Schulze[10]) als allgemein verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt nachgewiesen worden. Mit Ausnahme einiger Protamine ist das Histidin bisher in keinem daraufhin untersuchten Eiweißkörper vermißt worden. Am reichlichsten ist es in dem Globin, dem Eiweißkörper des Hämoglobins, vorhanden. Die Darstellung erfolgte anfangs von Kossel[8]), neuerdings auch wieder von Fränkel[11]) durch Fällen mit Quecksilberchlorid; später hat dann Kossel[12]) die oben geschilderte Methode angegeben, es durch Silbersulfat und Barythydrat zu fällen und durch Fällen mit Quecksilbersulfat zu reinigen.

Versuche, die Konstitution des Histidins zu erforschen, sind von

---

[1]) M. Jaffé, Bericht d. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 1925 (1877); **11**, 1, 406 (1878). — [2]) E. Fischer, ibid. **34**, I, 454 (1901). — [3]) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 178 u. 368 (1899). — [4]) D. Lawrow, ibid. **28**, 585 (1899). — [5]) R. O. Herzog, ibid. **34**, 525 (1902). — [6]) H. Steudel, ibid. **37**, 219 (1902). — [7]) F. Kutscher, ibid. **28**, 88 (1899); **32**, 476 (1901). — [8]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896). — [9]) S. G. Hedin, ibid. **22**, 191 (1896). — [10]) Siehe oben beim Arginin. — [11]) S. Fränkel, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. in Wien, mathem.-naturw. Kl. **112**, Abt. IIb, März 1903. — [12]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900); A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903).

Herzog[1]) und Fränkel[2]) gemacht worden. Sie fanden übereinstimmend, daß das Histidin keine Methoxyl- und keine Methylimidgruppe, auch keinen Guanidinrest enthält. Nach Fränkel ist ein Stickstoffatom leicht, die beiden anderen nicht abspaltbar, und gibt das Histidin unter besonderen Bedingungen die für Pyrimidinderivate charakteristische Weidelsche Reaktion. Die daraufhin von Fränkel vermuteten Formelbilder sind allerdings falsch, da sie kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, während das Histidin optisch aktiv ist[3]).

Von großem Interesse ist, daß das Histidin nach Herzog die Biuretreaktion gibt, und zwar mit violetter Farbe. Es finden sich in der Literatur[4]) Angaben, wonach bei der Eiweiß- oder Peptonspaltung durch Trypsin oder Erepsin die vorher intensive Biuretreaktion der Albumosen und Peptone schnell bis auf ein Minimum verschwand, das nur bei sorgfältiger Ausführung der Reaktion noch festzustellen war, und das auch meist eine andere Farbennuance besaß als das reine Rot der Peptonreaktion. Diese schwache und unreine Biuretreaktion aber erwies sich oft als äußerst hartnäckig gegen die spaltende Einwirkung der Fermente. Es liegt sehr nahe, daran zu denken, daß die Erscheinung durch Histidin verursacht wurde, das aus dem Pepton entstanden war.

Eine genauere Beschreibung des Histidins und seiner Salze geben Kossel und Kutscher[5]), das Salz der Pikrolonsäure, das wegen seiner Schwerlöslichkeit zur Isolierung dienen könnte, hat Steudel[6]) dargestellt.

Die freie Base ist linksdrehend:

$$\alpha_D = -39{,}74.$$

Die Salze sind dagegen rechtsdrehend. Die Kristallform hat Bauer[7]) untersucht.

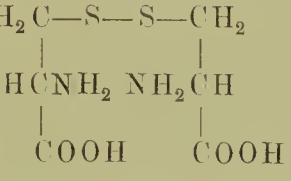
16. Cystin, $C_6H_{12}O_4N_2S_2$, $\alpha$-Diamino-$\beta$-dithiodilaktylsäure. Das Cystin ist früher nur gelegentlich und in kleinen Mengen von Külz[8]) bei der Trypsinverdauung von Fibrin, von Emmerling[9]) bei der Säurespaltung von Hornspänen gefunden worden, wurde indessen erst von Mörner[10])[11]), später von Embden[12]), als ein regelmäßiges und in großen Mengen vorkommendes Spaltungsprodukt der meisten Eiweiß-

---

[1]) R. O. Herzog, Zeitschrift f. physiol. Chem. **37**, 248 (1902). — [2]) S. Fränkel, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. in Wien, mathem.-naturw. Kl. **112**, Abt. IIb, März 1903. — [3]) Fr. Weigert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 213 (1901). — [4]) O. Cohnheim, ibid. **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); K. Mays, ibid. **38**, 428 (1903). — [5]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **28**, 382 (1899). — [6]) H. Steudel, ibid. **37**, 219 (1902). — [7]) M. Bauer, ibid. **22**, 285 (1896). — [8]) E. Külz, Zeitschrift für Biologie **27**, 415 (1890). — [9]) A. Emmerling, Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturforscher u. Ärzte 1894, II, 2, 391. — [10]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899). — [11]) Derselbe, ibid. **34**, 207 (1901). — [12]) G. Embden, ibid. **32**, 94 (1900).

körper erkannt. Statt und neben dem Cystin haben Mörner und Embden auch Cystein beobachtet, das Embden für das primäre Spaltungsprodukt hielt. Patten[1]) hat indessen gezeigt, daß bei der Darstellung des Cystins ein Teil in Cystein übergeht, während das Umgekehrte nicht der Fall ist. Das Cystin ist also das primäre Spaltungsprodukt.

Wie Baumann[2]) gefunden hat, ist das Cystin das Disulfid des Cysteins, und dieses ist Aminothiomilchsäure. Nur glaubte Baumann, daß der Ammoniak- und der Schwefelwasserstoffrest zu demselben Kohlenstoffatom gehören, und vollständig ist die Konstitution des Cysteins erst von Friedmann[3]) ermittelt worden, der es als $\alpha$-Amino-$\beta$-thiomilchsäure erkannte. Dem Cystin kommt danach die Formel zu



Das Cystin ist linksdrehend, doch wird bei der Säurespaltung wie bei allen Aminosäuren ein Teil racemisiert; die beiden Cystine unterscheiden sich nach Mörner auch in ihrem sonstigen Verhalten: das aktive Cystin kristallisiert in sechsseitigen Tafeln, das inaktive in Nadeln, die den Tyrosinnadeln ähnlich sehen, auch ihnen häufig beigemengt sind. Mörner stellte das Cystin dar, indem er aus dem Gemenge der durch Kochen mit Salzsäure entstandenen Spaltungsprodukte nach Entfernung der Salzsäure Cystin und Tyrosin auskristallisieren ließ und beide durch fraktionierte Kristallisation trennte. Patten fällte es mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung.

Die schwefel- und cystinreichsten Eiweißkörper sind die Keratine. Aus Hornspänen erhielt Mörner 6,8 Proz., aus Menschenhaaren 13,92 Proz. Cystin, und das ist nur Minimalausbeute, die sicher zu niedrig ist. Die anderen Eiweißkörper enthalten viel weniger, das Serumalbumin 2,5 Proz., Kasein und Eieralbumin nur Spuren.

17. Ammoniak, $NH_3$. Seit Nasse[4]), der wohl zuerst die Ammoniakabspaltung aus Eiweiß genauer untersucht hat, wird von allen Autoren, Hlasiwetz und Habermann[5]), Kossel und Kutscher[6]), E. Fischer und seinen Schülern[7]) und verschiedenen anderen, übereinstimmend angegeben, daß sich bei der Säurespaltung der Eiweißkörper immer Ammoniaksalze in dem erhaltenen Gemenge befinden. Hirschler[8]),

---

[1]) A. J. Patten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 350 (1903). — [2]) E. Baumann, ibid. **8**, 299 (1884). — [3]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. III, 1 (1902). — [4]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 589 (1872); **7**, 139 (1872); **8**, 381 (1874). — [5]) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873). — [6]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [7]) Siehe a. S. 11. — [8]) A. Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 302 (1886).

Stadelmann[1]) und Kutscher[2]) beobachteten es auch bei der Verdauung durch Trypsin. Ammoniak müßte daher ohne weiteres als primäres Spaltungsprodukt angesehen werden, wenn nicht die Möglichkeit bestände, daß es erst durch die Destillation mit Alkalien bei seiner Isolierung aus einem anderen Körper entsteht. Hat doch Nasse gefunden, daß durch die Alkalispaltung sehr viel mehr Ammoniak gebildet wird als durch die Säurespaltung, und es ist ja zweifellos, daß die meist angewendete Destillation mit Magnesiaoxyd nicht nur präformiertes Ammoniak liefert. Hart[3]) hat daher das Gemenge der durch Schwefelsäure gebildeten Eiweißspaltungsprodukte mit Baryumkarbonat destilliert und ebenfalls Ammoniak, wenn auch in geringerer Menge gefunden, und Dzierzgowski und Salaskin[4]) haben die Ammoniakbildung bei der peptischen und tryptischen Verdauung, Cohnheim[5]) bei der durch Erepsin, nach der Methode von Nencki und Zaleski[6]) untersucht, die nach den vorliegenden Daten wirklich das Vorhandensein von Ammoniak anzeigt. Auch dabei findet sich Ammoniak, so daß man es jedenfalls mit demselben Rechte als primäres Spaltungsprodukt der Eiweißkörper betrachten darf, wie die Aminosäuren.

Allerdings schwanken die Ammoniakwerte bei der Säurespaltung je nach der Konzentration der Säure und der Dauer des Erhitzens[7]), während die bekannten Eiweißspaltungsprodukte beim Kochen mit Säuren kein Ammoniak abgeben. Auch die Zahlen von Dzierzgowski und Salaskin stimmen untereinander wenig überein. Es liegen hier noch unaufgeklärte Verhältnisse vor.

Quantitativ ist die Ammoniakmenge, die aus den verschiedenen Eiweißkörpern bei der Spaltung durch Säuren und darauffolgender Destillation mit Magnesia entsteht, von Hausmann[8]), Kossel und Kutscher[9]), Friedmann[10]), Henderson[7]), Osborne und Harris[11]), Schulze[12]), Pick[13]) u. a. bestimmt worden. Die Zahlen sind größtenteils in die Tabelle S. 42 bis 47 aufgenommen. Der Ammoniakgehalt schwankt von 4 Proz. bei einigen Pflanzeneiweißen bis 0,4 Proz. beim Leim. Zu fehlen scheint Ammoniak nur bei einigen Protaminen.

### Weitere Spaltungsprodukte.

Die angeführten sind mit Bestimmtheit als primäre Spaltungsprodukte erkannt und hinreichend genau untersucht worden. Es folgen

[1]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888). — [2]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, Straßburg 1899. — [3]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [4]) S. Dzierzgowski u. S. Salaskin, Zentralbl. f. Phys. **15**, 249 (1901). — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 134 (1902). — [6]) M. Nencki u. J. Zaleski, ibid. **33**, 193 (1901). — [7]) Y. Henderson, ibid. **29**, 47 (1899). — [8]) W. Hausmann, ibid. **27**, 75 (1899); **29**, 136 (1900). — [9]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [10]) E. Friedmann, ibid. **29**, 50 (1899). — [11]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. Amer. Chem. Soc. **25**, 323 (1903). — [12]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 360 (1898). — [13]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899).

nun noch einige andere, die nicht mit Sicherheit identifiziert sind, oder bei denen es fraglich ist, ob sie direkt aus dem Eiweiß entstehen und nicht sekundär aus einem der bisher aufgezählten.

Aminobuttersäure, $C_4H_9NO_2$. Schützenberger[1]) hat sie seinerzeit als eines der Spaltungsprodukte beschrieben, die aus dem Eiweiß durch Erhitzen mit Barythydrat unter Druck entstehen. E. Fischer[2]) fand mittels der Estermethode im Fibroin und Leim einen Körper, der wahrscheinlich Aminobuttersäure war, aber noch nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnte.

$\alpha$-Thiomilchsäure. Sie ist von Friedmann[3]) neben dem Cystin und Cystein aus Horn dargestellt worden und kann sich nicht gut vom Cystein ableiten, bei dem die SH-Gruppe in der $\beta$-Stellung steht (vgl. S. 78).

Diaminoessigsäure. Sie wurde von Drechsel[4]) neben den anderen Basen im Kasein gefunden; doch wird ihr Vorkommen von Willstätter[5]) und Sörensen[6]) bestritten, da synthetisch dargestellte Diaminoessigsäure ganz andere Eigenschaften besitzt.

Glukosamin. Es ist von Fr. Müller[7]) u. a. im Eieralbumin und den sogenannten Glykoproteiden gefunden worden. Über sein Vorkommen in anderen Eiweißkörpern vgl. S. 72. Das Glukosamin ist aber nach Steudel[8]) und Fränkel[9]) kein primäres Spaltungsprodukt, sondern entsteht erst sekundär aus einem solchen.

Galaktosamin an Stelle des Glukosamins haben Schulz und Ditthorn[10]) in dem Schleim gefunden, der die Hülle der Froscheier bildet.

Kynurensäure, $\gamma$-Oxychinolinkarbonsäure. Sie ist im Hundeharn von Liebig aufgefunden worden, und Gläßner und Langstein[11]) haben ermittelt, daß die Muttersubstanz, aus der sie im Körper entsteht, sich unter den Selbstverdauungsprodukten des Pankreas befindet, und zwar in der in Alkohol löslichen, dagegen in Aceton unlöslichen Fraktion dieser Spaltungsprodukte. Ob diese Muttersubstanz aber ein bisher unbekanntes Chinolinderivat ist, oder ob die Kynurensäure durch eine Umwandlung aus dem Indolkern[12]) oder noch anders entsteht, ist ungewiß.

---

[1]) M. P. Schützenberger, Bull. de la Soc. chim. **23**, 161, 193, 216, 242, 385, 433; **24**, 2, 145 (1875). — [2]) E. Fischer u. A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 177 (1901); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [3]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. III, 184 (1902). — [4]) E. Drechsel, Ber. d. Sächs. Ges. d. Wissenschaften zu Leipzig, math.-physik. Kl. 1892, S. 115. — [5]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1378 (1902). — [6]) S. P. L. Sörensen. C. r. des travaux du Laboratoire de Carlsberg **6**, 1 (1903). — [7]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [8]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901). — [9]) S. Fränkel, Monatshefte f. Chem. **19**, 747 (1898). — [10]) F. N. Schulz u. F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 428 (1901). — [11]) K. Gläßner u. L. Langstein, Hofmeisters Beiträge II, 34 (1902). — [12]) R. Camps, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 390 (1901).

Skatosin, $C_{10}H_{16}N_2O_2$. Von Baum[1]) und Swain[2]) ist bei der Selbstverdauung des Pankreas eine Base isoliert worden, die bei der Kalischmelze Skatol lieferte und daher den Namen Skatosin empfing. Mit dem Tryptophan kann sie nicht identisch sein, da dieses keine stärker basischen Eigenschaften besitzt. Das salzsaure Skatosin enthält 3 Mol. Salzsäure, was der Aufklärung bedarf; es ist eine gelblichweiße Substanz, die unter Zersetzung bei 345 bis 355° schmilzt. Einen dem Skatosin in seinen Eigenschaften ähnlichen Körper hat Langstein[3]) bei langdauernder Pepsinverdauung von Bluteiweiß gefunden.

Lysatinin, $C_6H_{13}N_3O_2$. Es ist von Drechsel[4]) neben dem Lysin als die erste der Basen aus Kasein dargestellt worden, wird aber, seit Hedin[5]) das Arginin daraus gewann, allgemein für kein chemisches Individuum gehalten, sondern für ein Gemenge von Lysin und Arginin, vielleicht auch ein in festen Verhältnissen kristallisierendes Doppelsalz dieser Basen. Doch teilt Siegfried[6]) mit, daß es ihm nicht gelungen sei, aus Lysatinin Lysin oder Arginin zu isolieren, so daß er die Existenz des Lysatinins als eines unabhängigen Körpers doch für wahrscheinlich hält. Da es nur bei der Spaltung mit Salzsäure und Zinnchlorür, nicht aber bei der mit Schwefelsäure auftritt, ist es nach Siegfried vielleicht ein sekundäres Umwandlungsprodukt einer anderen Base.

Leucinimid, $C_{12}H_{22}N_2O_2$, 3,6-Diisobutyl-2,5-Diacipiperazin. Es ist von Ritthausen[7]), Cohn[8]) und Abderhalden[9]) bei der Säurespaltung, von Salaskin[10]) bei der Pepsinverdauung aufgefunden worden, verdankt aber zweifellos einer sekundären Reaktion seine Entstehung[9]). Wie Curtius[11]) und E. Fischer[12]) gezeigt haben, neigen die Derivate der Aminosäuren dazu, unter Ringschließung derartige, dem Glykokollanhydrid analoge Verbindungen zu bilden; ihre Bildung bei stundenlangem Kochen mit Salzsäure, zumal wenn die Aminosäuren, wie bei Abderhalden, esterifiziert werden, ist verständlich. Bei dem Befunde von Salaskin ist das nicht der Fall, aber bei der Pepsinverdauung entstehen Körper vom Charakter des Leucylleucins (s. u. S. 60), und aus Leucylleucin kann das Leucinimid noch leichter entstehen[13]). Die bei der Säurespaltung gefundenen Mengen Leucinimid sind danach umgewandeltes Leucin und ihm zu addieren.

---

[1]) F. Baum, Hofmeisters Beiträge 3, 439 (1903). — [2]) R. E. Swain, ibid. 3, 442 (1903). — [3]) L. Langstein, ibid. 1, 518 (1901). — [4]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [5]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 297 (1895). — [6]) M. Siegfried, ibid. 35, 192 (1902). — [7]) H. Ritthausen, Eiweißkörper der Getreidearten, Bonn 1872; Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, II, 2109 (1896). — [8]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 283 (1900). — [9]) E. Abderhalden, ibid. 37, 484 (1903). — [10]) S. Salaskin, ibid. 32, 592 (1901). — [11]) T. Curtius u. F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. (2) 37, 150 (1888). — [12]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, I, 383 (1903). — [13]) E. Fischer u. E. Fourneau, ibid. 34, II, 2868 (1901).

Nach Cohn und E. Fischer kommt dem Leucinimid die Struktur zu

$$\begin{array}{l} C_4H_9—CH—NH—CO \\ \qquad\quad | \qquad\quad | \\ \qquad CO—NH—CH—C_4H_9. \end{array}$$

Der Schmelzpunkt ist 271°.

Dem Leucinimid analoge Verbindungen entstehen vermutlich unter gleichen Bedingungen auch aus den anderen Monoaminosäuren und sind nur wegen ihrer zu geringen Menge nicht aufgefunden worden.

### Huminsubstanzen oder Melanoidine.

Es ist eine alte Erfahrung, die wohl zuerst von Mulder gemacht worden ist, daß beim Kochen von Eiweißkörpern mit starker Salz- oder Schwefelsäure sich braun- oder schwarzgefärbte Flocken abscheiden, die Mulder wegen ihrer Ähnlichkeit mit den dunkelgefärbten Stoffen in verwesenden Substanzen als Humin und Ulmin bezeichnete. Sie sind später besonders von v. Udranszky[1]), Hoppe-Seyler[2]), Schmiedeberg[3]) und Samuely[4]) untersucht worden. Die Huminsubstanzen entstehen nicht nur aus den Eiweißkörpern, sondern aus verschiedenen organischen Verbindungen, ganz besonders aber aus den Kohlehydraten. Von Rohrzucker wird nach Hoppe-Seyler etwa der vierte Teil in wenigen Stunden umgewandelt. Die aus Zucker entstandenen Humine sind in trockenem Zustande schwarze und braune, eigentümlich glänzende Pulver. Sie sind in Wasser und Säuren unlöslich, in Alkalien nehmen sie zum Teil eine eigentümlich glitschige Beschaffenheit an, zum größeren Teile sind sie — Mulders Huminsäure — leicht löslich; durch Säuren werden sie gefällt. Hoppe-Seyler fand für Humin aus Rohrzucker die prozentische Zusammensetzung

C 63,88 Proz., H 4,64 Proz., O 31,48 Proz.

Der hohe Kohlenstoff- und niedere Wasserstoffgehalt ist für alle Huminsubstanzen des verschiedensten Ursprungs charakteristisch. Sie enthalten die Protokatechusäure, neben ihr erhielt v. Udranszky durch die Kalischmelze Ameisensäure, Oxalsäure und Brenzkatechin, Samuely fand Pyridin und Pyrrol.

Wenn neben den Kohlehydraten Ammoniak oder andere stickstoffhaltige Substanzen in Lösung sind, so lagern die Huminsubstanzen Ammoniak an und werden nun stickstoffhaltig. Auch schwefel- und eisenhaltig können sie in entsprechender Weise werden. Für ein derartiges Präparat, das beim Kochen von Serumalbumin mit Salzsäure

---

[1]) L. v. Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 537, daselbst die ältere Literatur; **12**, 33 (1887). — [2]) F. Hoppe-Seyler, ibid. **13**, 66 (1889). — [3]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **39**, 1 (1897). — [4]) F. Samuely, Hofmeisters Beiträge II, 355 (1902).

von 25 Proz. entstand, ermittelte Schmiedeberg die prozentische Zusammensetzung

C 66,27 Proz., H 5,49 Proz., N 5,57 Proz., etwas Schwefel,

für ein anderes aus Wittes Pepton

C 60,34 Proz., H 4,86 Proz., N 8,09 Proz., S 0,96 Proz.

Er betont ausdrücklich, daß die Zusammensetzung auch nicht bei zwei Präparaten die gleiche ist.

Die Huminsubstanzen verdanken zweifellos einer sekundären Reaktion ihre Entstehung. Nach Schmiedeberg zerfällt durch Kochen mit Säuren zwar die Hauptmasse des Eiweiß unter Wasseraufnahme in die bekannten Aminosäuren, daneben aber verläuft, wie ja oft bei Reaktionen zwischen organischen Körpern, eine Nebenreaktion, wodurch etwa 1 bis 2 Proz. des Eiweiß in eine kohlenstoffreiche, wasserstoff- und stickstoffarme Verbindung übergeht. Wahrscheinlicher ist, daß die zunächst entstehenden Spaltungsprodukte nachträglich verändert werden, wie dies Langstein[1]) und Samuely annehmen. Unter den Spaltungsprodukten kommen in Betracht: 1. das Glukosamin, bzw. andere Kohlehydrate, 2. das Tyrosin, das nach v. Fürth und Schneider[2]) und Ducceschi[3]) durch Fermente oder Oxydationsmittel in dunkle Körper verwandelt wird (vgl. S. 55 über Tyrosinase), 3. nach Hart[4]) das Lysin, 4. nach Nencki[5]) und Hopkins und Cole[6]) das Tryptophan. Samuely hat eine mehr oder weniger reichliche Huminbildung beobachtet, wenn er Kohlehydrate zusammen mit Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Körpern mit Salzsäure kochte. Besonders Glukose und Tyrosin lieferten viel Humin. Auch aus Nucleinsäure, die ein Kohlehydrat neben den Xanthinbasen enthält, sah Schmiedeberg[7]) Melanoidin entstehen. Das kohlehydratreiche Eieralbumin scheint besonders zur Huminbildung zu neigen. Antipepton, dem Glukosamin, Tryptophan und Tyrosin fehlen, liefert kein Melanin[8]). Die Melanoidinbildung besteht in einer Oxydation; wenigstens ist nach Samuely Sauerstoffzutritt notwendig, geradeso wie bei der Wirkung der „Tyrosinase“[9]). Durch die Huminbildung wird nach Hart[4]) eine erhebliche Unsicherheit in der Bestimmung des Lysins und Ammoniaks hervorgerufen; er fand, daß bei der Spaltung des Eiweiß durch Schwefelsäure allein die Huminbildung einen größeren Umfang annimmt, als wenn

---

[1]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [2]) O. v. Fürth und H. Schneider, Hofmeisters Beiträge **1**, 229 (1901). — [3]) V. Ducceschi, zitiert nach Samuely, ibid. **2**, 355 (1902). — [4]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 560 (1895). — [6]) F. G. Hopkins and S. W. Cole, Journ. of Physiology **27**, 418 (1901). — [7]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **43**, 57 (1899). — [8]) F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 279 (1903). — [9]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. **82**, 289 (1900).

man Chlornatrium hinzusetzt; in diesem Falle erhält man dafür sehr viel mehr Lysin und Ammoniak. Differenzen in der Wirkung von Salzsäure und Schwefelsäure beobachtete auch Hoppe-Seyler. Langstein führt das Fehlen des Glukosamins unter den Spaltungsprodukten des Eieralbumins mit starker Salzsäure darauf zurück, daß es mit dem nebenbei entstehenden Ammoniak Humin bildet.

Schmiedeberg hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Huminsubstanzen in Aussehen, Eigenschaften und Zusammensetzung eine große Ähnlichkeit mit den Melaninen zeigen, den natürlich vorkommenden dunkeln Farbstoffen der Haare, Haut usw. Er nennt sie deshalb Melanoidine, die sauren unter ihnen Melanoidinsäuren. Doch können nach Spieglers[1]) letzten Angaben die Melanine sich chemisch auch anders verhalten. Die Dunkelfärbung von Harn beim Kochen mit Säuren beruht nach v. Udranszky auf der Bildung von Humin aus der reduzierenden Substanz des Harns; auch den dunkeln Farbstoff des Harns bei Karbolvergiftung bezeichnet er als Humin. Schon früher hat Hlasiwetz[2]) auf die Beziehung zwischen den Huminsubstanzen und den dunkel gefärbten Körpern in der Rinde usw. der Pflanzen hingewiesen, die er als Phlobaphene bezeichnet.

### Die quantitative Zusammensetzung der Eiweißkörper.

Wenn es sich darum handelt, die Menge der Spaltungsprodukte in den einzelnen Eiweißkörpern anzugeben, so muß von den zuletzt besprochenen sekundär entstandenen natürlich abgesehen werden. Von den folgenden Spaltungsprodukten dürfen wir nach unseren heutigen Kenntnissen annehmen, daß sie im Eiweiß sozusagen präformiert sind:

1. Aminoessigsäure, Glykokoll,
2. Aminopropionsäure, Alanin,
3. Aminovaleriansäure,
4. Aminokapronsäure, Leucin,
5. Aminobernsteinsäure, Asparaginsäure,
6. Aminoglutarsäure, Glutaminsäure,
7. Phenylaminopropionsäure, Phenylalanin,
8. p-Oxyphenylaminopropionsäure, Tyrosin,
9. Skatolaminoessigsäure, Tryptophan,
10. Guanidinaminovaleriansäure, Arginin,
11. Diaminokapronsäure, Lysin,
12. Histidin,
13. Aminooxypropionsäure, Serin,
14. Aminothiomilchsäure, Cystein oder Cystin,
15. $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure,
16. Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure.

[1]) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. 4, 40 (1903). — [2]) H. Hlasiwetz, Liebigs Ann. 143, 290 (1867).

Es fragt sich, ob sich mit dieser Liste die Zahl der aus dem Eiweiß entstandenen Gruppen erschöpft. Dazu ist zu sagen, daß bis heute noch kein Eiweißkörper quantitativ zerlegt ist. Von dem Globin sind 72, dem Fibroin 73, von zwei Protaminen 84 Proz. der Spaltungsprodukte aufgelöst. Und wenn bei der Isolierung gerade der Monoaminosäuren, die die Hauptmasse bilden, wie oben auseinandergesetzt, auch beträchtliche Verluste unvermeidlich sind, so liegt danach zweifellos die Möglichkeit vor, daß noch neue Gruppen gefunden werden. Die Aminobuttersäure ist schon erwähnt, und gelegentliche Hindeutungen auf noch unbekannte Substanzen finden sich mehrmals bei E. Fischer. Große Überraschungen scheinen aber nicht mehr zu erwarten zu sein, da seit Entdeckung der Skatolaminoessigsäure, des Phenylalanins und des Cystins die sekundären Abbauprodukte sich alle ohne weiteres auf die bekannten primären zurückführen lassen. Nur das ist möglich, daß zu dem Serin, der einzigen bisher gefundenen Oxysäure, sich noch deren mehr gesellen werden.

Wenn man bei den am meisten aufgelösten Eiweißkörpern, dem Globin z. B., die bisher bekannten Spaltungsprodukte unter Abzug der entsprechenden Wassermenge addiert, so ergibt sich für diese Summe ein Defizit an Sauerstoff und ein Überschuß an Kohlenstoff und Stickstoff. Es müssen also noch sauerstoffreichere Spaltungsprodukte vorhanden sein, und als solche liegen am nächsten die Oxyaminosäuren und ein Kohlehydratkomplex.

Aber auch über die Verteilung der bekannten Spaltungsprodukte auf die einzelnen Eiweißkörper sind wir noch sehr ungenügend unterrichtet. Am häufigsten sind Ammoniak und die Hexonbasen bestimmt worden. Sie sind auch diejenigen, bei denen die gefundenen Werte am genauesten sind. Die systematische Darstellung der Monoaminosäuren nach E. Fischer ist bisher nur für wenige Eiweißkörper durchgeführt. und auch hierbei werden ja, wie besprochen, nur Minimalwerte erhalten. Die früheren Bestimmungen der Monoaminosäuren aber sind mit Ausnahme der Asparagin- und Glutaminsäure und des Tyrosins wenig verwertbar.

Sodann ist von Siegfried[1]) die Frage aufgeworfen worden, ob es zulässig sei, die erzielten Spaltungsprodukte als präformiert anzusehen. Er hält es für unwahrscheinlich, daß „das Eiweißmolekül aus den Spaltungsprodukten, welche durch Salzsäure entstehen, in der Weise aufgebaut ist, daß die gesamte Anzahl der aus einem Eiweißkörper entstehenden Spaltungsprodukte, könnte man sie vollständig isolieren, dieselbe Anzahl von C- und N-Atomen besitzen würde wie das Eiweißmolekül selbst". Es sei „nach Analogie der uns bekannten Spaltungsvorgänge komplizierter Verbindungen wahrscheinlicher, daß, wenn auch nicht durchgängig, so doch an mehreren Stellen des Eiweißmoleküls die Spaltungen zum Teil in der einen, zum Teil in der anderen Richtung

[1]) M. Siegfried, Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig 1903, S. 85.

erfolgen, so daß die Summe der C-Atome aller bei den Spaltungen erhaltener Produkte größer sei als die Anzahl der C-Atome des Ausgangsmaterials". Indessen sprechen die bisherigen Befunde durchaus nicht für diese Annahme. Siegfried[1]) selbst fand bei der Spaltung des Kyrins durch Salzsäure und durch Schwefelsäure die gleichen Werte für Lysin, Arginin und die Monoaminosäuren. Kossel und Kutscher[2]) sahen zwischen Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure von 47 Proz. und Schwefelsäure von 33 Proz. keinen Unterschied. E. Fischer[3]) fand bei der Spaltung des Kaseins durch Natronlauge etwa ebensoviel $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure wie bei der durch Salzsäure, Cohnheim[4]) bei der Erepsinspaltung von Muskeleiweiß genau soviel Ammoniak wie Hart[5]) beim Kochen mit Schwefelsäure. Schulze und Winterstein[6]), Kossel und Patten[7]) und Abderhalden[8]) erhielten für den Gehalt des Edestins an Hexonbasen sehr ähnliche Werte, obwohl sie teils Salzsäure, teils Schwefelsäure verwandten. Die Ausbeute an Tyrosin, die Reach[9]) bei der Trypsinverdauung, Cohn[10]) bei der Säurespaltung von Kasein erhielten, sind identisch. Die Zahlen für den Glutamin- und Asparagingehalt des Zeins, die Langstein[11]) durch Salzsäure, Kreusler und Ritthausen[12]) durch Schwefelsäure fanden, stimmen innerhalb der Versuchsfehler überein. Auch darauf sei verwiesen, daß nach Schulze und Winterstein[13]) die fermentative Spaltung des Reserveeiweiß in keimenden Pflanzen qualitativ und quantitativ die gleichen Körper liefert wie die Säurespaltung derselben Eiweißkörper. Nur Goto[14]) fand beim Clupein gewisse Unterschiede. — Die früher hervorgehobenen Differenzen haben sich mit der Verbesserung der Methodik zusehends vermindert.

Neben der Unzulänglichkeit der Methoden steht einer quantitativen Bestimmung am meisten die Schwierigkeit entgegen, reines einheitliches Ausgangsmaterial zu beschaffen. In der organischen Chemie gilt als wichtigstes Kennzeichen einer reinen und einheitlichen Substanz ihre Fähigkeit, zu kristallisieren. Diese kommt bisher von Eiweißkörpern dem Hämoglobin, Serumalbumin, Eieralbumin, Ichthulin und einer Reihe von Pflanzeneiweißen zu. Es wird indessen Kap. VII davon die Rede sein, daß auch die kristallisierten Eiweißkörper nicht ohne weiteres als rein angesehen werden dürfen, da Wichmann[15]) und

---

[1]) M. Siegfried, Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig 1903, S. 85. — [2]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitsch. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [3]) E. Fischer, ibid. **35**, 227 (1902). — [4]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [5]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [6]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901). — [7]) A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903). — [8]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 499 (1903). — [9]) F. Reach, Virchows Arch. **158**, 288 (1899). — [10]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896). — [11]) L. Langstein, ibid. **37**, 508 (1903). — [12]) H. Ritthausen und U. Kreusler, Journ. f. prakt. Chem. (2) **3**, 314 (1871). — [13]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [14]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1903). — [15]) A. Wichmann, ibid. **27**, 575 (1899).

Schulz und Zsigmondy[1]) gezeigt haben, wie außerordentlich leicht die Eiweißkörper Verunreinigungen aufnehmen und wie zähe sie sie festhalten. Nach Schulz und Zsigmondy ist beim Eieralbumin fünf- bis siebenmaliges Umkristallisieren zur Reinigung erforderlich. Und diese Verunreinigungen sind durchaus nicht in Spuren vorhanden. Abderhalden[2]) fand bei der Untersuchung des Hämoglobins ein zweimal umkristallisiertes Präparat glykokollfrei, während es nach nur einmaliger Umkristallisation noch 0,62 Proz. Glykokoll enthalten hatte. Er führt die Differenz auf eine Beimengung von Serumglobulin zurück. Da Serumglobulin 4 Proz. Glykokoll enthält, müßte dem Oxyhämoglobin auch nach einmaligem Umkristallisieren noch 15 Proz. Serumglobulin beigemengt sein.

Von den nicht kristallisierten Eiweißkörpern bieten die durch Säuren fällbaren, die Kaseine, Mucine usw., die größte Gewähr der Reinheit. Die anderen aber sind gewöhnlich nur durch ihre verschiedene Löslichkeit und durch ihre Fällungsgrenzen beim Aussalzen charakterisiert, wonach z. B. beim Serumglobin 1, 2, 4 und 6, beim Weizenkleber 1, 3 und 4 differente Körper angenommen werden. Die beste Unterscheidung ist dann noch das Vorkommen.

In der Tabelle S. 42 bis 47 sind die festgestellten Zahlen enthalten, und wo solche fehlen, wenigstens die Angabe über Vorhandensein (+) oder Fehlen (0). Für die Monoaminosäuren sind nur die Werte angenommen, bei denen die betreffende Substanz in reinem Zustande gewogen wurde, nicht aber solche, die sich nur auf die „Rohfraktion“ beziehen. Liegen mehrere zuverlässige Angaben vor, so ist der höheren der Vorzug gegeben.

Um die schwierige quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte zu erleichtern, ist wiederholt versucht worden, wenigstens einige Gruppen angenähert zu bestimmen. Die wichtigste Methode ist in dieser Beziehung die von E. Schulze, Hausmann[3]) u. a. ausgearbeitete, die darin besteht, daß man das Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte nach Entfernung des Ammoniaks mit Phosphorwolframsäure fällt und in dem Niederschlag, wie in dem Filtrat, den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt. Die Phosphorwolframsäure fällt die „Hexonbasen“ Arginin, Lysin und Histidin und außerdem nach Schulze und Winterstein[4]) das Phenylalanin, dagegen nicht die Monoaminosäuren. Gegen die Methode ist von Friedmann[5]), dann besonders von Kutscher[6]) der Einwand erhoben worden, daß die Phosphorwolframate der Basen nicht unlöslich sind, und daß sie sich besonders in überschüssiger Phosphorwolframsäure leicht wieder auflösen. Da man diese aber zum Auswaschen braucht,

[1]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. 3, 137 (1902). — [2]) E. Abderhalden, Zeitschrift f. physiol. Chem. 37, 484 (1903). — [3]) W. Hausmann, ibid. 27, 95 (1899); 29, 136 (1900). — [4]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. 33, 574 (1901); 35, 210 (1902). — [5]) E. Friedmann, ibid. 29, 50 (1890). — [6]) F. Kutscher, ibid. 31, 215 (1900).

erhält man für die Basen zu niedrige, und zwar je nach der Art des Auswaschens wechselnde Werte. E. Fischer und Abderhalden[1]) haben kürzlich diese Schwierigkeit dadurch überwunden, daß sie den Phosphorwolframsäureniederschlag nicht auswuschen, sondern mit der hydraulischen Presse abpreßten. Indessen muß erst die Erfahrung lehren, ob die Methode in dieser Form brauchbar ist. Die bisherigen Werte, die verschiedene Autoren für ein und denselben Eiweißkörper bestimmten, weichen sehr stark voneinander ab[2]), so daß von einer Wiedergabe der Zahlen aus den Untersuchungen von Hausmann, Friedmann, Kossel und Kutscher[2]), Osborne[3]), Schulze[4]), Pick[5]) u. a. abgesehen werden kann. Daß freilich zwischen den sehr basenreichen Histonen und manchen ihnen darin nahekommenden Pflanzeneiweißen einerseits und dem Kasein oder auch dem Eieralbumin andererseits erhebliche Unterschiede bestehen, geht auch aus den bisherigen Untersuchungen mit aller Deutlichkeit hervor. Die Hausmannsche Methode kann daher, wenn es sich um die vorläufige Charakterisierung eines unbekannten Eiweißkörpers handelt, immerhin von Wert sein.

Auf ein anderes unterscheidendes Merkmal hat Oswald[6]) hingewiesen. Die Eiweißkörper lassen sich durch Halogene substituieren (s. Kap. VI), und diese Eigenschaft wird durch die aromatischen Kerne des Eiweißmoleküls, das Phenylalanin, das Tyrosin und vielleicht das Tryptophan, bedingt. Nun ist die Menge der Halogene, die in die verschiedenen Eiweißkörper eintreten können, sehr verschieden, und Oswald sieht die Aufnahmefähigkeit der Eiweißkörper für Halogene als ein Maß für die Menge der in ihnen enthaltenen aromatischen Kerne an. Das Kasein enthält 7 Proz. Tyrosin und Phenylalanin, dazu noch mindestens 1,5 Proz. Tryptophan, der Leim kein Tyrosin und Tryptophan und nur 0,4 Proz. Phenylalanin. Dementsprechend enthält das Jodkasein 11,43 bis 13,45 Proz., das Jodglutin 1,34 bis 2,0 Proz. Jod. Solange wir freilich nicht wissen, wieviel Jodatome in jeden aromatischen Kern tatsächlich eintreten, ist diese Bestimmung natürlich auch nur angenähert.

## Die sekundären Abbauprodukte der Aminosäuren.

Ehe auf die Zusammenfügung der einzelnen primären Spaltungsprodukte und den dadurch bedingten Aufbau des Eiweißmoleküls eingegangen wird, sollen die Körper besprochen werden, die aus den bisher erwähnten primären Spaltungsprodukten durch weitere Eingriffe

---

[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 81 (1903). — [2]) F. Müller u. J. Seemann, Deutsch. med. Wochensch. 1899, S. 209; vgl. damit Hausmann und Kutscher a. a. O. — [3]) T. B. Osborne und J. F. Harris, Journ. Amer. Chem. Soc. 25, 323 (1903). — [4]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 360 (1898). — [5]) E. P. Pick, ibid. 28, 219 (1899). — [6]) A. Oswald, Hofmeisters Beiträge III, 514 (1903).

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Globin aus Oxyhämoglobin aus Pferdeblut | Serumalbumin aus Pferdeblut | Serumglobulin | Eiereiweiß | Eieralbumin, kristallisiert | Albumin aus Eigelb | Kasein |
| Glykokoll | 0 [9]) | 0 [10]) | 3,5 [13]) | — | — | — | 0 [45]) |
| Alanin | 4,19 [9]) | 2,68 [10]) | — | — | — | — | + [1]) |
| Leucin | 30,00 [9]) | 20,48 [10]) | — | 22,6 [40]) | — | — | viel [36]) |
| Phenylalanin | 4,24 [9]) | 3,08 [10]) | 2,7 [13]) | + [3]) | — | — | 3,5 [82]) |
| α-Pyrrolidinkarbonsäure | 2,34 [9]) | 1,04 [10]) | 2,5 [13]) | + [3]) | — | — | 3,2 [1]) |
| Glutaminsäure | 1,73 [9]) | 1,52 [10]) | — | + [40]) | + [48]) | — | 29 [42]) |
| Asparaginsäure | 4,43 [9]) | 3,12 [10]) | — | + [37]) | + [48]) | — | + [1]) [42]) |
| Cystin | 0,31 [9]) | 2,53 [43]) | 1,51 [43]) | 0,4 [43]) | 0,29 [43]) | — | + [43]) |
| Serin | 0,56 [9]) | 0,6 [10]) | — | — | — | — | 0,43 [14]) |
| Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure | 1,04 [9]) | — | — | — | — | — | 0,23 [14]) |
| Tyrosin | 1,33 [9]) | 2,1 [10]) | — | 0,58 [66]) | 1,5 [31]) | — | 4,5 [86]) [6] |
| Lysin | 4,28 [9]) | — | — | + [16]) [75]) | — | — | 5,8 [26]) |
| Histidin | 10,96 [9]) | — | — | + [18]) | + [18]) | + [18]) | 2,6 [26]) |
| Arginin | 5,42 [9]) | — | — | + [17]) | + [16]) [17]) | + [17]) | 4,8 [26]) |
| Tryptophan | + [9]) | + [10]) | — | + [80]) | — | — | 1,5 [54]) |
| Ammoniak | 0,93 [50]) | 1,2 [49]) | 1,75 [49]) | — | 1,5 [49]) | — | 1,8 [26]) |
| Cystein | — | + [44]) | — | + [44]) | — | — | 0 [14]) |
| Aminovaleriansäure | — | — | — | — | — | — | + [1]) |
| Glukosamin | — | — | — | — | 10—11 [34]) | — | 0 [67]) |

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [2]) Derselbe u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [3]) E. Fischer, ibid. **33**, 412 (1901). — [4]) Derselbe, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [5]) E. Fischer u. Skita, ibid. **35**, 221 (1902). — [6]) E. Fischer, ibid. **35**, 227 (1902). — [7]) Derselbe u. Abderhalden, ibid. **36**, 268 (1902). — [8]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, ibid. **36**, 462 (1902). — [9]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903). — [10]) Derselbe, ibid. **37**, 495 (1903). — [11]) Derselbe, ibid. **37**, 499 (1903). — [12]) L. Langstein, ibid. **37**, 508 (1903). — [13]) E. Abderhalden u. W. Falta, ibid. **39**, 143 (1903). — [14]) E. Fischer, ibid. **39**, 155 (1903). — [15]) Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [16]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248.

| 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Weizenkleber | | | |
| Syntonin aus Muskelfleisch | Fibrin | Glutin | Serumeiweiße. Mensch | Edestin aus Hanfsamen | Zein aus Mais | Gliadin | Mucedin | Glutenfibrin | Glutenkasein |
| — | + [45]) | 16,5 [4]) | + [13]) | 3,8 [11]) | 0 [12]) | — | — | — | — |
| — | — | 0,8 [4]) | + [13]) | 3,6 [11]) | 0,5 [12]) | — | — | — | — |
| + [51]) | viel | 2,1 [4]) | + [13]) | 22,7 [11]) | 11,25 [12]) | + [37]) | + [37]) | + [37]) | + [37]) |
| — | + | 0,4 [4]) | + [13]) [46]) | 2,4 [11]) | 6,96 [12]) | — | — | — | — |
| — | + [1]) | 5,2 [4]) | + | 1,7 [11]) | 1,49 [12]) | — | — | — | — |
| — | 0,66 [25]) [69]) | 14 [70]) | + | 6,3 [11]) | 11,78 [12]) | 18,54 [21]) | 25 [37]) | 13,07 [21]) | 9,0 [21]) |
| — | 1,1 [25]) [69]) | 0,56 [4]) | + | 4,25 [11]) | 1,4 [37]) | | 1,1 | | 0,33 [37]) |
| — | 1,17 [43]) | — | 1,2 [43]) | 0,25 [11]) | — | — | — | — | — |
| — | — | + [15]) | — | 0,33 [11]) | — | — | — | — | — |
| — | — | 3,0 [15]) | — | 2,0 [11]) | — | — | — | — | — |
| 1,37 [66]) | 3,82 [66]) | 0 | 2,7 [43]) | 2,13 [11]) | 10.06 [21]) | 2,09 [21]) | 2,35 [21]) | 4,43 [21]) | 2,75 [21]) |
| 3,26 [26]) | 4 [25]) [69]) | 5—6 [20]) | — | 1,65 [27]) | 0 [20]) [21]) | 0 [20]) | 0 [20]) | 0 [20]) | 2,15 [20]) |
| 2,66 [26]) | + [69]) | 0,4 [26]) | — | 2,19 [27]) | 0,81 [20]) | 1,2 [20]) | 0,43 [20]) | 1,53 [20]) | 1,16 [20]) |
| 5,06 [26]) | 3 [25]) [69]) | 9,3 [20]) | — | 14,17 [27]) | 1,82 [20]) | 2,75 [20]) | 3,13 [20]) | 3,05 [20]) | 4,4 [20]) |
| — | + [81]) | 0 | — | + [11]) | 0 [85]) | — | — | — | — |
| 0,83 [26]) | + [89]) | 0,43 [26]) | — | 1,74 [27]) | 2,56 [20]) | 4,1 [21]) | 4,23 [20]) | 3,89 [20]) | 3,8 [20]) |
| — | — | — | — | + [44]) | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | + [12]) | — | — | — | — |
| — | — | 0 | — | 0 [83]) [84]) | — | — | — | — | — |

— [17]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 155 (1895). — [18]) Derselbe, ibid. **22**, 191 (1896). — [19]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899). — [20]) Derselbe u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [21]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [22]) H. C. Haslam, ibid. **32**, 54 (1901). — [23]) F. Kutscher, ibid. **32**, 59 (1901). — [24]) R. Ehrström, ibid. **32**, 350 (1901). — [25]) F. Kutscher, Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilitationsschrift, Marburg 1899. — [26]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [27]) A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903). — [28]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1902). — [29]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3216 (1901). — [30]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899). — [31]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **28**, 459 (1899). — [32]) Dieselben, ibid. **33**, 547 (1901).

| | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eiweiß der Samen von | | | | |
| | Konglutin aus Samen von Lupinus | Legumin aus Erbsen | Tannen | Kiefern | Seekiefern | Fichten | Kürbis |
| Glykokoll | — | — | — | — | — | — | — |
| Alanin | — | — | — | — | — | — | — |
| Leucin | viel [35]) | 17,9 [40]) | — | — | — | + [76]) | — |
| Phenylalanin | + [72]) | — | — | — | — | — | + [72]) |
| α-Pyrrolidinkarbonsäure | — | — | — | — | — | — | — |
| Glutaminsäure | 3—5 [37]) | 1,5 [37]) | — | — | — | — | — |
| Asparaginsäure | 4,1 [35]) | 3,5 [37]) | — | — | — | — | — |
| Cystin | — | — | — | — | — | — | — |
| Serin | — | — | — | — | — | — | — |
| Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure | — | — | — | — | — | — | — |
| Tyrosin | 3,2 [35]) | 2 [37]) | — | — | — | + [76]) | — |
| Lysin | 2,1 [32]) | 5,05 [32]) | 0,5 [32]) | 0,25 [32]) | 0,79 [32]) | 1,2 [31]) | 1,6 [32]) |
| Histidin | 0,65 [32]) | 1,1 [32]) | 0,7 [32]) | 0,62 [32]) | 0,78 [32]) | 2,0 [31]) | 0,77 [32]) |
| Arginin | 6,6 [32]) | 4,6 [32]) | 12,5 [76]) | 10,9 [32]) | 11,3 [32]) | 14,3 [31]) | 7,6 [32]) |
| Tryptophan | — | — | — | — | — | — | — |
| Ammoniak | — | — | — | — | — | — | — |
| Cystein | — | — | — | — | — | — | — |
| Aminovaleriansäure | + [74]) | — | — | — | — | — | — |
| Glukosamin | — | — | — | — | — | — | — |

— [34]) F. Kutscher, Zeitschr. f. phys. Chem. **28**, 123 (1899). — [34]) L. Langstein, ibid. **31**, 49 (1900). — [35]) F. Hofmeister, Ergebnisse d. Phys. **1**, I, 759 (1902). — [36]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896). — [37]) H. Ritthausen u. U. Kreusler, Journ. f. prakt. Chem., N. F., **3**, 314 (1871). — [38]) S. Radziejewski u. E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 1050 (1874). — [39]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888). — [40]) Hlasiwetz u. Habermann, Liebigs Ann. d. Chem. **159**, 304 (1871). — [41]) H. Hlasiwetz, Anzeiger d. Wiener Akad. 1872, S. 114. — [42]) Derselbe u. J. Habermann, Liebigs Ann. d. Chem. **169**, 150 (1873). — [43]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). [44]) G. Embden, ibid. **32**, 94 (1900). — [45]) K. Spiro, ibid. **28**, 174 (1899). — [46]) V. Ducceschi, Hofmeisters Beitr. **1**, 338 (1901). — [47]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol.

| 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Keratin aus | | | | | | | | |
| Hornspänen | Menschenhaaren | Eierschalen | Gorgonin, Jodkeratin aus Korallen | Fibroin aus Seide | Seidenleim | Conchiolin aus Muschelschalen | Elastin | Spongin |
| 0,34 [8]) | — | — | — | 36 [2]) | 0, 1—0, 2 [5]) | 4 [55]) | + [63]) | + [60]) |
| 1,2 [8]) | — | — | — | 21 [2]) | 5,0 [5]) | — | — | — |
| 18,3 [8]) | 14 [70]) | + [65]) | + [58]) | 1,5 [2]) | + [59]) | + [55]) | 45 [62]) | + [60]) |
| 3,0 [8]) | — | — | — | 1,5 [2]) | — | + [55]) | — | — |
| 3,6 [8]) | — | — | — | 0,3 [14]) | — | — | — | — |
| 14 [70]) | 12 [70]) | — | — | — | — | — | 0 [63]) | 12 [20]) |
| 2,5 [8]) | + [70]) | — | — | — | — | — | 0 [63]) | — |
| 6,8 [43]) | 13,92 [43]) | 7,62 [43]) | — | — | — | — | — | — |
| 0,68 [8]) | — | — | — | 1,6 [5]) | 6,6 [5]) | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4,58 [36]) | 3 [70]) | + [65]) | 2,5 [57]) | 10 [2]) | 5 [59]) | 5 [55]) | 0,34 [64]) | — |
| — | — | — | 1,5 [58]) | + [5]) | + [5] | — | + [20]) | 3—4 [20]) |
| — | — | — | + [57]) | + [5]) | — | — | — | — |
| 2,25 [17]) | — | — | 2,2 [58]) | 1,0 [5]) | 4 [5]) | — | 0,3 [56]) | 5—6 [20]) |
| + [79]) | — | — | + [57]) | + | — | — | — | — |
| viel [70]) | viel [70]) | — | — | — | 1,87 [55]) | 0,7 [55]) | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5,7 [8]) | — | — | — | + [2]) | — | — | + ? [63]) | — |
| 0 [73]) | — | — | — | — | — | — | — | — |

Chem. 35, 210 (1902). — [48]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. II, 229 (1902). — [49]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 95 (1899). — [50]) Derselbe, ibid. 29, 136 (1900). — [51]) O. Cohnheim, ibid. 35, 134 (1902). — [52]) E. Friedmann, ibid. 29, 51 (1900). — [53]) F. Pröscher, ibid. 27, 114 (1899). — [54]) F. G. Hopkins and S. W. Cole, Journ. of Physiology 27, 418 (1901) — [55]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 386 (1900). — [56]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. 25, 551 (1898). — [57]) M. Henze, ibid. 38, 60 (1903). — [58]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. 33, 85 (1896). — [59]) E. Kramer, Journ. f. prakt. Chem. 96, 76 (1865). — [60]) G. Städeler, Ann. Chem. Pharm. 111, 12 (1859). — [61]) F. Hundeshagen, Zeitschr. f. angewandte Chem. 1895, S. 473 (Chem. Centralbl. 1895, II, 570). — [62]) Erlenmeyer und A. Schöffer, Journ. f. prakt. Chem. 80, 357 (1860). —

| | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Heteroalbumose aus Syntonin | Heteroalbumose aus Witte-Pepton | Protoalbumose (aus Syntonin) | Histon aus Thymus | Histon aus dem Sperma von Gadus morrhua | Histon aus dem Sperma von Lota vulgaris | Protamin aus dem Sperma des Lachses, Salmin |
| Glykokoll . . . . | + [45]) | + [45]) | 0 [45]) | — | — | — | — |
| Alanin . . . . . | — | — | — | — | — | — | — |
| Leucin . . . . . | — | + [71]) | + [71]) | — | — | — | — |
| Phenylalanin . . . | — | + [71]) | 0 [71]) | — | — | — | — |
| α-Pyrrolidinkarbonsäure . . . . | — | — | — | — | — | — | + [89]) |
| Glutaminsäure . . | — | — | — | 3,66 [21]) | — | — | — |
| Asparaginsäure . . | — | — | — | — | — | — | — |
| Cystin . . . . . | — | — | — | — | — | — | 0 [20]) |
| Serin . . . . . | — | — | — | — | — | — | + [89]) |
| Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure . . | — | — | — | — | — | — | — |
| Tyrosin . . . . . | — | 0 [71]) | + [71]) | 6,31 [21]) | — | — | 0 [20]) |
| Lysin . . . . . | 7,03 [26]) | 3,5 [22]) | 3,08 [26]) | 7,7 [20]) | 8,3 [20]) | 3,17 [24]) | 0 [20]) |
| Histidin . . . . . | 1,12 [26]) | 2,2 [22]) | 3,35 [26]) | 1,21 [20]) | 2,34 [20]) | 2,85 [24]) | 0 [20]) |
| Arginin . . . . . | 8,52 [26]) | 4,9 [22]) | 4,55 [26]) | 14,36 [20]) | 15,52 [20]) | 12,0 [24]) | 84,3 [20]) |
| Tryptophan . . . | — | 0 [71]) | + [71]) | — | — | — | — |
| Ammoniak . . . . | 0,97 [26]) | 0,8 [22]) | 0,76 [26]) | 1,66 [20]) | 0,74 [20]) | 0,66 [24]) | 0 [20]) |
| Cystein . . . . . | — | — | — | — | — | — | 0 |
| Aminovaleriansäure . . . . . | — | — | — | — | — | — | + [89]) |
| Glukosamin . . . | — | 0 [71]) | 0 [71]) | — | — | + [24]) | — |

[63]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 330 (1882); Monatshefte f. Chem. 6, 619 (1885). — [64]) H. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 487 (1893). — [65]) V. Lindwall, Malys Jahr.-Ber. f. Tierchem. 11, 38 (1881). — [66]) F. Reach, Virchows Arch. 158, 288 (1899). — [67]) F. Alexander, Zeitschrift f. physiol. Chem. 25, 411 (1898). — [68]) O. Cohnheim, ibid. 35, 296 (1902). — [69]) F. Kutscher, ibid. 25, 195 (1898). — [70]) J. Horbaczewski, Sitz.-Ber. Wiener Akad. 80, 2. Abt. (1879). — [71]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219 (1899). — [72]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschrift f. physiol. Chem. 35, 210 (1902). — [73]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. 31, 413 (1895). — [74]) E. Schulze, ibid. 28, 465 (1899). — [75]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 24, I, 418 (1891). — [76]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 24, 276 (1897). — [77]) E. Modrzejewski,

| 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Protamin, Stör, Sturin | Protamin, Hering, Clupein | Protamin, Seehase, Cyklopterin | Protamin, Makrele, Skombrin | Protamin, Karpfen, $\alpha$-Cyprinin | Protamin, Karpfen, $\beta$-Cyprinin | Eiweiß der Hefe | Verdauliches Eiweiß des Pankreas | Verdauliches Eiweiß der Mitteldarmdrüse von Octopus | Bence-Jonesscher Eiweißkörper | Amyloid |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0 [78] | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | + [23] | + | + [88] | + [78] | + [77] |
| — | — | — | — | — | — | + [88] | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | 0,66 [25] | — | + [78] | + [77] |
| — | — | — | — | — | — | + [23] | 1,1 [25] | — | — | + [77] |
| 0 [20] | 0 [20] | 0 [20] | 0 [20] | 0 [87] | 0 [87] | + [88] | — | — | — | — |
| — | + [87] | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 0 [20] | 0 [20] | 8,3 [20] | — | 0 [87] | + [87] | + [23] | + | + [68] | + [78] | 3,9 [77] |
| 2 [20] | 0 [20] | 0 | 0 [19] | + [87] | + [87] | 11,34 [88] | 3,82 [25] | + [68] | — | — |
| 2,9 [20] | 0 [20] | 0 | 0 [19] | 0 [87] | 0 [87] | 1,98 [88] | 0,41 [25] | + [68] | — | — |
| 8,2 [20] | 82,2 [20] | 62,5 [20] | + [19] | + [87] | + [87] | 3,32 [88] | 3,02 [25] | + [88] | — | — |
| — | — | + [86] | — | — | — | — | + | — | — | — |
| 0 [20] | 0 [20] | — | — | — | — | + [23] | + [25] | + [68] | 1,6 [78] | — |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| — | + [20] | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **1**, 426 (1873). — [78]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 200 (1900). — [79]) F. Hinterberger, Liebigs Annalen **71**, 70 (1849). — [80]) N. Bopp, ibid. **69**, 29 (1847). — [81]) W. Kühne, Verh. des Heidelberger nat.-med. Vereins, N. F., I, 236 (1876); III, 467 (1886). — [82]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 88, Anm. (1903). — [83]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [84]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. Americ. Chem. Soc. **25**, 474 (1903). — [85]) Dieselben, ibid. **25**, 853 (1903). — [86]) A. Kossel, Bull. Soc. chim. de Paris Juli (1903). — [87]) A. Kossel u. Dakin, Privatmitteilung von Herrn Prof. Kossel. — [88]) R. Schröder, Hofmeisters Beitr. **2**, 389 (1902). — [89]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40** (1903).

entstehen, und die früher für die Erforschung der Eiweißchemie von größter Bedeutung waren, heute es besonders in physiologischer Beziehung sind.

### a) Die Spaltung des Eiweiß mit siedenden Alkalien.

Schützenberger[1]) hat zuerst Eiweißkörper mit Barythydrat unter Druck zersetzt; ihm folgten Schulze und Boßhard[2]), später haben Maly[3]) und Bernert[4]) die Oxydationsprodukte des Eiweiß, Oxyprotsulfosäure und Peroxyprotsulfosäure, ebenso behandelt. E. Fischer[5]) und Steudel[6]) haben Kasein durch Kochen mit Natronlauge, bzw. Barythydrat bei gewöhnlichem Druck zerlegt. Dabei bilden sich, nach einem Durchgangsstadium von Alkalialbuminat, Albumosen und Peptonen, zunächst die gleichen Spaltungsprodukte wie bei der Säurespaltung. Schützenberger hat Leucin, Aminovaleriansäure, Aminobuttersäure, Alanin, Tyrosin, Asparagin- und Glutaminsäure neben noch anderen, nicht isolierten Aminosäuren erhalten, Schulze und Boßhard Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Asparagin- und Glutaminsäure, Bernert Lysin und Histidin, Steudel Lysin und Tyrosin, E. Fischer Pyrrolidinkarbonsäure. Nur sind, wie schon früher erwähnt, alle Aminosäuren hier optisch inaktiv. Dabei bleibt die Alkaliwirkung aber nicht stehen, sondern es wird nun weiterhin Ammoniak abgespalten, und es finden sich statt und neben den Aminosäuren die betreffenden einfachen Säuren, Essig-, Propion-, Butter und Valeriansäure, daneben natürlich in großen Mengen Ammoniak; Habermann und Ehrenfeld[7]) fanden 3,58 Proz. im Kasein. Nebenher gehen noch andere Prozesse, die zum Auftreten von Ameisensäure und Kohlensäure führen. Das von Schützenberger behauptete Vorkommen der Oxalsäure konnten Habermann und Ehrenfeld nicht bestätigen. Infolge dieser sekundären Veränderungen sind dann die gewöhnlichen Spaltungsprodukte nicht mehr vorhanden, Steudel vermißte Arginin und Histidin. Noch energischer wirkt das Schmelzen der Eiweißkörper mit Kali in Substanz, wie dies Bopp[8]) und Hinterberger[9]), später Kühne[10]), Nencki[11]), Sieber und Schoubenko[12]) und Rubner[13]) untersucht haben. Auch dabei kommt es anfangs zur Bildung von Aminosäuren, Leucin und Tyrosin[8])[9]). Danu

---

[1]) P. Schützenberger, Bull. de la Soc. chimique **23** u. **24** (1875). — [2]) E. Schulze u. E. Boßhard, Zeitschr. f. physiol. Chem **9**, 63 (1884). — [3]) R. Maly, Mon.-Hefte f. Chem. **6**, 107 (1885); **9**, 258 (1888). — [4]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [5]) E. Fischer, ibid. **35**, 227 (1902). — [6]) H. Steudel, ibid. **35**, 540 (1902). — [7]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, ibid. **30**, 453 (1900). — [8]) N. Bopp, Liebigs Ann. **69**, 29 (1847). — [9]) F. Hinterberger, ibid. **71**, 70 (1849). — [10]) W. Kühne, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 206 (1875). — [11]) M. Nencki, ibid. **8**, I, 336 (1875); Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 97 (1878). — [12]) N. Sieber und G. Schoubenko, Arch. d. Sciences biol. de St. Pétersbourg **1**, 314 (1892). — [13]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893).

aber werden aus den Aminosäuren die entsprechenden Fettsäuren, aus der Skatolaminoessigsäure wird Indol und Skatol, die Kühne und Nencki dabei zuerst fanden, aus dem Cystin entsteht Schwefelwasserstoff[1]) und Merkaptan[1])[2]). Auch bei der Trockendestillation der verschiedensten Eiweißkörper fand Rubner Schwefelwasserstoff, Methyl- und Äthylmerkaptan.

b) Die Spaltung durch überhitzten Wasserdampf.

Auch hierbei treten anfangs die Aminosäuren auf, von denen Lubavin[3]) Leucin und Tyrosin, Steudel[4]) Asparaginsäure fand. Dann werden sie aber weiter zerlegt, so daß Steudel[4]) die Hexonbasen gänzlich vermißte.

c) Die Zerlegung und Oxydation mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure oder mit Chromsäure.

Sie wurde unter Liebigs Leitung von Guckelberger[5]) mit Eiereiweiß, Fibrin, Kasein und Leim ausgeführt, aber nur die flüchtigen Bestandteile isoliert. Er fand Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian- und Kapronsäure; Benzoësäure, einen Aldehyd; Ammoniak, Bittermandelöl, verschiedene Nitrile; endlich ein „nach Zimtsäure riechendes, schweres Öl". Aus Phenylalanin wird durch Schwefelsäure und Bichromat nach E. Fischer[6]) Phenylacetaldehyd.

d) Die Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung.

Die zunächst entstehenden Produkte, die noch Eiweißcharakter haben, sind Kap. V besprochen. Weiterhin treten nach Bernert[7]) Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Lysin, Histidin, Pyrrol und Ammoniak auf. Aus dem Arginin entsteht, wie Kutscher[8]) gefunden hat, durch Baryumpermanganat erst Guanidinbuttersäure, dann Guanidin und Bernsteinsäure. Guanidin hat Lossen[9]) auch direkt aus dem Eiweiß erhalten.

e) Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in saurer Lösung.

Neuberg und Blumenthal[10]) haben dabei aus Gelatine, Orgler[11]) aus kristallisiertem Eieralbumin, Aceton und Isovaleraldehyd erhalten.

---

[1]) N. Sieber u. G. Schoubenko, Arch. d. Sciences biol. de St. Pétersbourg, 1, 314 (1892). — [2]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene 19, 136 (1893). — [3]) N. Lubavin, Hoppe-Seylers Mediz.-Chem. Untersuch. S. 463 (1871). — [4]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 540 (1902). — [5]) Guckelberger, Liebigs Ann. 64, 39 (1848). — [6]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 151 (1901). — [7]) R. Bernert, ibid. 26, 272 (1898). — [8]) E. Benech u. F. Kutscher, ibid. 32, 278 (1901); F. Kutscher, ibid. 32, 413 (1901). — [9]) W. Lossen, Liebigs Ann. 201, 369 (1880). — [10]) C. Neuberg und F. Blumenthal, Hofmeisters Beitr. 2, 238 (1902); Deutsche mediz. Wochenschrift 1901, S. 6. — [11]) A. Orgler, Hofmeisters Beitr. 1, 583 (1902).

Der letztere leitet sich vom Leucin ab, das Aceton entweder auch, indem die Oxydation fortschreitet, oder von einer, allerdings noch nicht isolierten Aminoisobuttersäure.

f) Säurespaltung, Behandlung der Aminosäuren mit salpetriger Säure und Reduktion mit metallischem Natrium.

Dabei erhielten Ducceschi[1]) aus Eiereiweiß, Bluteiweiß und Horn, Spiro[2]) aus Kasein und Leim Zimtsäure, die aus dem Phenylalanin entsteht:

$$\begin{array}{l} C_6H_5 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array} - NH_3 = \begin{array}{l} C_6H_5 \\ CH \\ \| \\ CH \\ COOH \end{array}$$

Analog wird aus der Asparaginsäure Fumarsäure, die Ducceschi ebenfalls fand:

$$\begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array} - NH_3 = \begin{array}{l} COOH \\ CH \\ \| \\ CH \\ COOH \end{array}$$

g) Spaltung mit Salpetersäure.

Sie verläuft gänzlich abweichend. Mühlhäuser[3]), v. Fürth[4]) und Habermann und Ehrenfeld[5]) haben Kasein mit Salpetersäure gekocht und darin vor allem große Mengen — bis zu 30 Proz. — von Oxalsäure gefunden, die sonst gar nicht unter den Spaltungsprodukten vorkommt. Habermann und Ehrenfeld fanden außerdem Oxyglutarsäure, die offenbar aus Glutaminsäure hervorgeht, und Leucinsäure, v. Fürth das Xanthomelanin. Es ist dies ein zerreibliches, schwarzbraunes Pulver von bitterem Geschmack, das in Wasser, Äther und Chloroform schwer löslich ist, leicht dagegen in Äthyl-, Methyl-, Amylalkohol und Aceton, am leichtesten in Eisessig, aus dem es durch Wasser in braunen Flocken gefällt wird. In Natronlauge und Ammoniak löst sich das Xanthomelanin mit rotbrauner Farbe und ist offenbar der Komplex, durch den die Xanthoproteinreaktion der Eiweißkörper bedingt wird. Die prozentische Zusammensetzung des Xanthomelanins aus Kasein fand v. Fürth:

C 50,03 Proz., H 4,93 Proz., N 10,7 Proz., S 0,59 Proz., $NO_2$ 16,86 Proz.

---

[1]) V. Ducceschi, Hofmeisters Beiträge 1, 339 (1901). — [2]) K. Spiro, ibid. 1, 347 (1901). — [3]) Mühlhäuser, Liebigs Ann. 90, 171 (1854); 101, 176 (1857). — [4]) O. v. Fürth, Straßburger Habilitationsschrift, Straßburg 1899. — [5]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 231 (1902).

Über den Schwefelgehalt vermochte er keine genaue Entscheidung zu treffen. Ein Präparat aus Hornspänen hatte eine etwas abweichende Zusammensetzung. Durch Reduktion der Nitrogruppe mit Zinnchlorür wurde daraus eine Säure gewonnen; beim Schmelzen mit Ätzkali zeigte es deutlichen Indol- bzw. Skatolgeruch; dies bedeutet eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Tryptophan. Ferner ist, vielleicht im Zusammenhange hiermit, das Fehlen des Tyrosins unter den Spaltungsprodukten des Kaseins mit Salpetersäure bemerkenswert.

### h) Spalten des Eiweiß mit Brom.

Hlasiwetz und Habermann[1]) haben Eiereiweiß mit einem Überschuß von Brom in wässeriger Lösung unter Druck erhitzt und dabei aus 100 g Eiweiß erhalten:

29,9 g Bromoform,
22 „ Bromessigsäure,
12 „ Oxalsäure,
23,8 „ Asparaginsäure (und vielleicht Glutaminsäure),
22,6 „ Leucin,
1,5 „ Bromanil.

Außerdem Kohlensäure in nicht bestimmter Menge. Andere Eiweiße ergaben die gleichen Produkte, aber in anderen Zahlenverhältnissen.

### i) Zersetzung des Eiweiß durch Fäulnis.

Die Zersetzung des Eiweiß durch die ubiquitären Fäulnisbakterien oder die Bakterien des Darmkanals ist eine Zeitlang, besonders von E. und H. Salkowski[2]), Nencki[3]), Baumann[4]) und Brieger[5]), außerdem von Hoppe-Seyler[6]). Schultzen und Ries[7]), Blumenthal[8]) und

---

[1]) H. Hlasiwetz und J. Habermann, Liebigs Ann. **159**, 304 (1871). — [2]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885) (Zusammenfassung ihrer früheren Arbeiten); E. Salkowski, ibid. **27**, 302 (1899); H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 776 (1898). — [3]) M. Nencki, ibid. **7**, II, 1593 (1874); **8**, I, 336 (1875); **10**, I, 1032 (1877); Journ. f. prakt. Chem. [2] **26**, 47 (1882); Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 371 (1880); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1878, Nr. 47. — [4]) E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, II, 1450 (1879); Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 304 (1880); **6**, 183 (1882); **7**, 282, 553 (1883); **20**, 583 (1895); Derselbe und L. Brieger, ibid. **3**, 149 und 284 (1879). — [5]) L. Brieger, Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 124 (1877); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, I, 1027 (1877); **12**, II, 1986 (1879); Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 241 (1878); **3**, 134 (1879); **4**, 414 (1880); **5**, 366 (1881); „Die Ptomaine", III, Berlin 1886. — [6]) F. Hoppe-Seyler, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 1 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 1 (1878). — [7]) Schultzen und Ries, Akute gelbe Leberatrophie, Berlin 1869. — [8]) F. Blumenthal, Virchows Arch. **137**, 539 (1894) (daselbst auch die ältere Literatur).

Rubner[1]) sehr eifrig untersucht worden, und es wurde schon erwähnt, daß diese Untersuchungen die aromatischen Kerne der Eiweißkörper aufklärten, ehe diese selbst gefunden worden.

Später hat man nicht mehr beliebige „Fäulnisbakterien" auf das Eiweiß wirken lassen, sondern Reinkulturen von bestimmten Bakterien. Nencki[2]) und seine Schüler[3]) untersuchten den Rauschbrandbazillus unter anaeroben Bedingungen, Zoja[4]) andere Anaeroben, Kühne[5]) den Tuberkelbazillus, Emmerling[6]) den Streptococcus longus, Taylor[7]) das Bacterium coli und den Proteus vulgaris, Kutscher[8]) die Hefe, Mörner[9]) die Bakterien des „Gährströmlings", eines skandinavischen Nahrungsmittels, das durch Einwirkung offenbar ganz bestimmter Mikroorganismen auf gesalzene Fische entsteht. Diese Mikroorganismen verhalten sich zum Teil sehr verschieden, und die Resultate besitzen daher ein hohes biologisches Interesse. Für die Eiweißchemie sind die Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Baumann, Ellinger[10]) und Spiro[11]) bedeutsamer, die nicht das ganze Eiweiß, sondern einzelne primäre Spaltungsprodukte der Bakterieneinwirkung aussetzten.

Die Bakterien spalten zunächst das Eiweiß in der gleichen Weise wie Trypsin und siedende Säuren: es entstehen erst Albumosen und Peptone, dann die Aminosäuren. Doch bleibt die Wirkung der Bakterien nicht bei ihnen stehen. Denn gerade die $\alpha$-Aminosäuren sind nach Czapek[12]) und Emmerling[13]) die besten Nährstoffe der Bakterien. Diese aber werden nun in zweierlei Weise weiter verwandelt:

1. wird analog wie durch Alkalien oder Oxydationsmittel das Ammoniak eliminiert, aus den Aminosäuren werden die entsprechenden einfachen Säuren. Es resultieren Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Kapronsäure, $\delta$-Aminovaleriansäure, die durch Abspaltung der $\alpha$-Aminogruppe aus dem Ornithin (H. Salkowski) oder durch Aufspaltung des Pyrrolringes der $\alpha$-Pyrrolidinsäure entstehen kann, Bernsteinsäure (Blumenthal), Phenylpropionsäure oder Zimtsäure, p-Oxyphenylpropionsäure oder Hydroparacumarsäure, Skatolessigsäure;

2. wird die Kohlensäure abgespalten. Dadurch entstehen (Ellinger)

---

[1]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893). — [2]) M. Nencki, Monatshefte f. Chem. **10**, 506 (1889). — [3]) M. Nencki u. N. Sieber, ibid. **10**, 526; L. Nencki, ibid. **10**, 862; R. Kerry, ibid. **10**, 864; L. Selitrenny, ibid. **10**, 908 (1889). — [4]) S. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). — [5]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biologie **29**, 1 (1892); **30**, 221 (1894). — [6]) O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1863 (1897). — [7]) Al. E. Taylor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 487 (1902). — [8]) F. Kutscher, ibid. **32**, 419 (1900). — [9]) C. T. Mörner, ibid. **22**, 514 (1896). — [10]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898); **32**, III, 3542 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); Derselbe und M. Gentzen, Hofmeisters Beiträge **4**, 171 (1903). — [11]) K. Spiro, ibid. I, 347 (1901). — [12]) F. Czapek, Hofmeisters Beiträge I, 538 (1902); II, 557 (1902); III, 47 (1902). — [13]) Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2289 (1902).

die Briegerschen Diamine: aus Lysin wird Pentamethylendiamin oder Kadaverin, $C_5H_{14}N_2$,

$$\begin{matrix} CH_2NH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{matrix} \quad - CO_2 = \quad \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2NH_2 \end{matrix}$$

aus dem Ornithin des Arginins Tetramethylendiamin oder Putrescin, $C_4H_{12}N_2$, aus dem Phenylalanin das Phenyläthylamin:

$$C_6H_5CH_2CH_2NH_2$$

(Nencki, Spiro). Die Muttersubstanz des Methylamins, das Mörner und Emmerling bei manchen Bakterien gefunden haben, könnte das Glykokoll sein:

$$NH_2CH_2COOH - CO_2 = NH_2CH_3.$$

Auch können beide Vorgänge stattfinden: aus Glykokoll wird Methan, $CH_4$, das Kerry fand. In der Regel geht aber nun die Veränderung noch weiter, indem der endständige Kohlenstoff oxydiert, die Kohlensäure abgespalten und von neuem oxydiert wird. So folgen sich:

| | |
|---|---|
| p-Oxyphenylaminopropionsäure . . | $C_6H_4 . OH . CH_2CHNH_2COOH$ |
| p-Oxyphenylpropionsäure . . . . | $C_6H_4 . OH . CH_2CH_2COOH$ |
| p-Oxyphenylessigsäure . . . . . | $C_6H_4 . OH . CH_2COOH$ |
| p-Oxymandelsäure . . . . . | $C_6H_4 . OH . CH(OH)COOH$ |
| p-Kresol . . . . . | $C_6H_4 . OH . CH_3$ |
| Phenol . . . . . | $C_6H_5 . OH$ |

Bei den anderen beiden aromatischen Gruppen ist es entsprechend: Phenylaminopropionsäure, Phenylpropionsäure, Phenylessigsäure und Skatolaminoessigsäure, Skatolessigsäure, Skatolkarbonsäure, Skatol, Indol. Benzoësäure ist noch nicht gefunden worden.

Phenol, Indol und Skatol gelten als die charakteristischen Fäulnisprodukte, da sie wegen ihres Geruches leicht nachweisbar sind, und weil sie als Endprodukte der Darmfäulnis resorbiert und als gepaarte Schwefelsäuren im Harn ausgeschieden werden[1]). Doch werden sie keineswegs von allen Bakterien gebildet. Die Phenylessigsäure wird als Phenacetursäure ausgeschieden[2]).

In der Fettreihe könnten Ameisensäure und Kohlensäure, die beide stets gefunden werden, in analoger Weise entstanden sein, bei den übrigen aliphatischen Säuren ist es einstweilen nicht zu entscheiden, ob sie aus ihren Aminosäuren hervorgehen oder aus den höheren Homologen. Aus dem Cystin wird Schwefelwasserstoff, ja ebenfalls ein charakteristisches Fäulnisprodukt; Salkowski, Baumann, Rubner,

[1]) E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 244 (1877). — [2]) E. u. H. Salkowski, ibid. 9, 491 (1885).

Mörner, Nencki und Zoja beobachteten daneben Methylmerkaptan. Doch muß man hier mit Schlüssen auf seine Herkunft sehr vorsichtig sein, da es nach Rubner auch synthetisch gebildet werden kann.

### k) Die Spaltung im Stoffwechsel der Pflanzen.

Sie ist hauptsächlich durch die Arbeiten von E. Schulze[1]) und seinen Schülern aufgeklärt worden. In den Samen der Pflanzen befinden sich Eiweißkörper, die dem wachsenden Embryo als Reservematerial dienen und die beim Beginn der Keimung durch proteolytische Enzyme zerlegt werden. Diese Enzyme, die von v. Gorup-Besanez[2]), Neumeister[3]), Weis[4]), Butkewitsch[5]) u. a. untersucht worden sind, wirken ganz wie das Trypsin, d. h. sie erzeugen die besprochenen Aminosäuren. Da nun im Gegensatz zu den Tieren mit ihrem Zirkulationssystem diese Aminosäuren nicht fortgeführt werden, bleiben sie in dem Keim, bzw. den Keimblättern liegen. Auch ihre Menge, betont Schulze, entspricht derjenigen, die er mittels der Säurespaltung aus den betreffenden Reserveeiweißen darzustellen vermochte. Er fand Leucin, Aminovaleriansäure, Phenylalanin und Tyrosin, Asparagin- und Glutaminsäure, Lysin, Histidin, Arginin, Guanidin und Ammoniak.

Von diesen kommen Asparaginsäure und Glutaminsäure am reichlichsten vor, die sich bei den einzelnen Pflanzen anscheinend vertreten, so daß bei einigen, auch nahe verwandten Arten die eine, bei den anderen die andere der zwei Homologen in überwiegender Menge erscheint. Weiterhin beginnt in den Pflanzen eine Synthese, bei der aus einem Teile der Monoaminosäuren Ammoniak abgespalten wird und dieser sich mit nicht veränderten Monoaminosäuren zu Diaminosäuren vereinigt. Aus Asparaginsäure und Glutaminsäure werden Asparagin, $C_4H_8N_2O_3$, und Glutamin, $C_5H_{10}N_2O_3$. Beide finden sich als Reservematerial in den Keimen vor, können auch in diesem Stadium transportiert werden. Aus beiden wird dann, durch weitere komplizierte Synthesen, Eiweiß gebildet, eventuell unter Eintritt stickstofffreien Materials, das aus den stets vorhandenen Kohlehydraten, vielleicht auch aus dem stickstofffreien Rest der Monoaminosäuren, ersetzt werden kann. Auch in anderen Pflanzenteilen verlaufen entsprechende Prozesse. Die besondere Bedeutung des Asparagins für die pflanzliche Eiweißsynthese beweisen auch die Resultate Nägelis und Kühnes[6]) an Bakterien, die mit diesem einzigen stickstoffhaltigen Körper wachsen können.

---

[1]) E. Schulze, ibid. **24**, 18 (1897); **26**, 411 (1899); **30**, 241 (1900). (In diesen drei Arbeiten Zusammenfassung der früheren); Derselbe und E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901); **35**, 299 (1902). — [2]) v. Gorup-Besanez, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1478 (1874); **8**, II, 1510 (1875). — [3]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **30**, 447 (1894). — [4]) F. Weis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 79 (1900). — [5]) Wl. Butkewitsch, ibid. **32**, 1 (1901). — [6]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 1 (1892); **30**, 221 (1894).

Nur bei einigen Koniferen sind Asparagin und Glutamin zum größten Teile durch Arginin ersetzt[1]), das aus dem Koniferenprotein auch beim Kochen in reichlicher Menge entsteht[2]), also auch primäres Spaltungsprodukt ist.

Die sehr wechselnden Befunde der einzelnen Amino- und Diaminosäuren erklären sich also nur zum Teil aus der Verschiedenheit der chemischen Konstitution der Eiweiße, aus denen sie entstanden sind, hauptsächlich aus dem verschiedenen Stadium, in dem man den Keimungsprozeß antrifft.

Von besonderem Interesse sind endlich die Untersuchungen über die sogenannte Tyrosinase von Bertrand[3]), Gonnermann[4]) u. a. Es ist das ein in absterbenden Pflanzenzellen auftretendes Ferment, das Tyrosin in Homogentisinsäure überführt und dadurch das Schwarzwerden, bzw. Dunkelwerden von Rübensäften, angeschnittenen Stengeln usw. herbeiführt. Biedermann[5]), v. Fürth und Schneider[6]) und Przibram[6]) haben die Tyrosinase auch bei Tieren gefunden, im Sekret des Mitteldarms des Mehlwurms[5]), in der Hämolymphe von Schmetterlingen und im Tintenbeutel von Sepia[6]). Sie verwandelt Tyrosin, nach v. Fürth und Schneider aber auch Brenzkatechin, Hydrochinon, Suprarenin und Oxyphenyläthylamin in dunkle Körper, die in ihren Eigenschaften den Melaninen sehr nahe stehen. Diese Umwandlung ist wie die Melaninbildung eine Oxydation. Ducceschi[6]) konnte Tyrosin auch durch vorsichtige Oxydation mit Chloraten in dunkelgefärbte Körper verwandeln.

### 1) Die Eiweißspaltung im tierischen Stoffwechsel.

Das von den höheren Tieren verzehrte Nahrungseiweiß wird im Magendarmkanal durch die proteolytischen Fermente Pepsin, Trypsin und Erepsin bis zu den primären kristallinischen Spaltungsprodukten, den Aminosäuren usw., gespalten und in dieser Form resorbiert[7]). Auf die noch immer nicht ganz entschiedene[8]) Streitfrage, ob nicht ein Teil des Nahrungseiweißes in der Form von Albumosen, Peptonen und Peptiden zur Resorption gelangt, kann hier nicht eingegangen werden. Das Eiweiß verläßt den Körper wieder, verbrannt zu Wasser, Kohlen-

---

[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 435 (1896). — [2]) Derselbe, ibid. **24**, 276 (1897). — [3]) Bertrand, C. r. **122**, 1215 (1896); vgl. H. Steudel, Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 372. — [4]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 289 (1900). — [5]) W. Biedermann, ibid. **72**, 105 (1898). — [6]) O. v. Fürth u. H. Schneider, Hofmeisters Beiträge **1**, 229 (1901). — [7]) A. Schmidt-Mülheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879, S. 39; O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 396 (1902); **36**, 13 (1902); F. Kutscher u. J. Seemann, ibid. **34**, 528 (1902); O. Löwi, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 305 (1902). — [8]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903); G. Embden u. F. Knoop, Hofmeisters Beitr. **3**, 120 (1902).

säure und Harnstoff. Der Weg von den Aminosäuren bis zu diesen Endprodukten liegt für uns noch nahezu völlig im Dunkel, und nur wenige experimentelle und pathologische Tatsachen gestatten uns, wenigstens einige Streiflichter auf ihn zu werfen.

Erstens sind einige Enzyme bekannt, die so wie manche Fäulnisorganismen (S. 53) aus den Aminosäuren die endständige Karboxylgruppe abspalten und so aus dem Lysin und Ornithin Kadaverin und Putresein, aus dem Tyrosin Oxyphenyläthylamin machen. Kadaverin fanden bei der Pankreasverdauung Werigo[1]) und Steyrer[2]), bei der Magenverdauung Lawrow[3]) und Langstein[4]), Putrescin Lawrow[3]), Oxyphenyläthylamin bei der Magenverdauung Langstein[4]), bei der Pankreasverdauung Emerson[2]). Natürlich sind es besondere Enzyme, und nicht Pepsin und Trypsin, die diese Reaktion bewirken. Sodann hat Jacoby[5]) bei der Autolyse der Leber beobachtet, daß der durch Magnesia abspaltbare Stickstoff zunimmt, daß der fest gebundene Stickstoff irgendwie gelockert wird. Da indessen gar nicht bekannt ist, ob dieser Stickstoff aus Eiweißspaltungsprodukten stammt, so ist nicht zu entscheiden, ob hier wirklich ein Prozeß vorliegt, der der Ammoniakabspaltung aus den Aminosäuren bei der Fäulnis analog ist. Trypsin und Erepsin bewirken diese Ammoniakabspaltung nicht[6]). Eine Veränderung des Eiweiß über die Aminosäuren hinaus hat Kutscher[7]) beobachtet, der bei der Autolyse der Thymusdrüse Arginin, Tyrosin, Glutamin- und Asparaginsäure vermißte.

Zweitens können als pathologische Abnormität Körper des intermediären Stoffwechsels zur Ausscheidung gelangen. Wenn man auch nicht mit voller Sicherheit ausschließen kann, daß „der Wagen nicht schon früher auf ein falsches Geleise gelaufen" ist, so nimmt man doch allgemein an, daß die weitere Oxydation eines normal entstehenden Körpers gehemmt ist und dieser daher durch die Nieren den Körper verläßt. Speziell für die Alkaptonurie wird dies von Meyer[8]), Mittelbach[9]), Garrod[10]), Abderhalden und Falta[11]) auseinandergesetzt. Garrod bezeichnet die Erscheinung als „chemical abnormality", man könnte hinzufügen, als Hemmungsmißbildung.

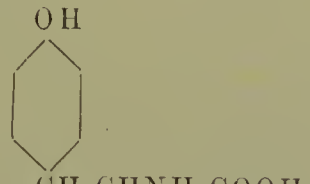
Beobachtet ist die Ausscheidung von Cystin[12]), das Abder-

---

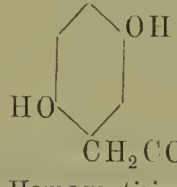
[1]) B. Werigo, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **51**, 362 (1892). — [2]) R. L. Emerson, Hofmeisters Beitr. **1**, 501 (1902). — [3]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 312 (1901). — [4]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. II, 229 (1902). — [5]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149 (1900); **33**, 126 (1901). — [6]) J. Mochizuki, Hofmeisters Beitr. I, 44 (1901); O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 134 (1902). — [7]) F. Kutscher, ibid. **34**, 114 (1901). — [8]) E. Meyer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 443 (1901). — [9]) F. Mittelbach, ibid. **71**, 50 (1901). — [10]) A. E. Garrod, The Lancet 1901, II, 1484; 1902, II, 1616. — [11]) E. Abderhalden und W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 143 (1903); W. Falta, Baseler Naturf. Ges. **15**, Heft 2 (1903). — [12]) E. Baumann u. L. v. Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 562 (1889); **15**, 77 (1890).

halden[1]) bei einem derartigen Falle auch in den Geweben fand, von Kadaverin und Putrescin[2]), die häufig mit dem Cystin zusammen auftreten, und vor allem der Körper der sogenannten Alkaptonurie. Es ist dies nach Baumann[3]) und Huppert[4]) Homogentisinsäure oder Dioxyphenylessigsäure, neben der nach Kirk[5]) auch Uroleucinsäure oder Trioxyphenylpropionsäure auftreten kann. Sie entstehen aus dem Tyrosin und, wie Falta und Langstein[6]) gefunden haben, auch aus dem Phenylalanin. Das natürliche, aktive Phenylalanin geht nahezu vollständig, das racemisierte aber zur Hälfte in Homogentisinsäure über[6]). Die vier Formelbilder

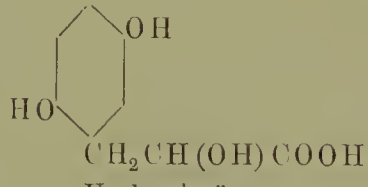
Phenylalanin




Tyrosin




Homogentisinsäure




Uroleucinsäure

beweisen, daß nicht nur an der Seitenkette, sondern auch am Benzolkern durch gleichzeitige Oxydation und Reduktion Veränderungen vor sich gehen.

Drechsel[7]) hat Cystin auch in der normalen Leber gefunden. Ein Abbauprodukt des Cystins ist das Taurin der Galle[8]).

Baumann und v. Udranszky, Abderhalden und Abderhalden und Falta haben gezeigt, daß die Alkaptonurie, die Cystinurie und Diaminurie auf einer Abnormität des Stoffwechsels und nicht etwa der Darmfäulnis beruhen. — Auch das Auftreten der Aminosäuren im Harn bei der Phosphorvergiftung und der akuten gelben Leberatrophie ist hierher zu rechnen[9]).

In analoger Weise kann man aus der Nichtverbrennlichkeit mancher Körper darauf schließen, daß sie nicht im Stoffwechsel auftreten.

---

[1]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 557 (1903). — [2]) E. Baumann u. v. Udranszky, ibid. **13**, 562 (1889); **15**, 77 (1891). — [3]) M. Wolkow und E. Baumann, ibid. **15**, 228 (1891). — [4]) Huppert, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 129 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 412 (1897); Neubauer u. Vogels Harnanalyse, 10. Aufl., von H. Huppert, Wiesbaden 1898, S. 243. — [5]) R. Kirk, zit. nach Huppert, Harnanalyse. — [6]) W. Falta u. L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 513 (1903). — [7]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1891, S. 243; Zeitschr. f. Biol. **33**, 86 (1896). — [8]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beitr. IV, 192 (1903). — [9]) E. Abderhalden u. P. Bergell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 464 (1903).

So wird das Glukosamin nach Fabian[1]) größtenteils ausgeschieden, die Glukosamin enthaltenden Proteide dagegen vollständig oxydiert. Nach Ellinger und Gentzen[2]) wird subkutan gegebenes Tryptophan vollständig verbrannt; wenn es aber durch die Bakterien des Darms vorher in Indol verwandelt ist, wird es größtenteils ausgeschieden. Glukosamin und Indol wären danach keine normalen Produkte des intermediären Stoffwechsels.

Physiologisch am wichtigsten ist, daß der größte Teil des Kohlenstoffs des Eiweiß im Körper zu Dextrose, bzw. Glykogen wird[3]). Der Weg von den Aminosäuren zu den Kohlehydraten ist kein direkter, besitzt doch von allen Spaltungsprodukten nur das Lysin und das wenig verbreitete Glukosamin eine unverzweigte Kohlenstoffkette von sechs Atomen. Das Leucin, an das Fr. Müller[4]), Cohn[5]) u. a. denken, gehört zur Isokapronsäure, müßte also auch erst eine komplizierte Umlagerung durchmachen. Vielmehr werden die Spaltungsprodukte offenbar erst sehr weitgehend abgebaut und dann von neuem synthetisiert. E. Fischer[6]) schreibt den Oxyaminosäuren eine besondere Bedeutung für diesen Übergang zu den Kohlehydraten zu.

Als ein Teil dieses Überganges der Aminosäuren in Dextrose ist natürlich die Abspaltung der Aminogruppe erforderlich: es ist denn auch erstens die Atomgruppierung, wie sie in den $\alpha$-Aminosäuren vorliegt, wie für die Bakterien, so auch für die verbrennenden Kräfte des Körpers besonders leicht zugänglich[7]), und es schlagen zweitens der Stickstoff und der Kohlenstoff des Eiweiß im Stoffwechsel getrennte Wege ein[8]). — Für die Eiweißchemie sind diese biologisch hochbedeutsamen Dinge noch kaum verwertbar.

Die Beziehungen der im Harn gefundenen Oxyproteinsäure[9]), Uroprotsäure[10]) und Uroferrinsäure[11]) zum Eiweiß sind unbekannt.

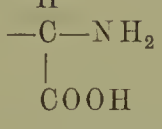
---

[1]) R. Fabian, Zeitschrift für physiolog. Chemie **27**, 167 (1899). — [2]) A. Ellinger und M. Gentzen, Hofmeisters Beiträge IV, 171 (1903). — [3]) M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie von Asher und Spiro I, **1**, 803 (1902); Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78**, 250 (1903). — [4]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [5]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 211 (1899). — [6]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **35**, 221 (1902); Derselbe u. H. Leuchs, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **36**, I, 24 (1903). — [7]) H. Weiske und B. Schulze, Zeitschr. f. Biol. **20**, 277 (1884); N. Zuntz (u. Bahlmann), Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882, S. 424. — [8]) J. Frentzel (u. N. Zuntz), ibid. 1899, S. 383; O. Frank u. F. v. Gebhard, Zeitschr. f. Biolog. **43**, 117 (1902); O. Frank u. R. Trommsdorf, ibid. **43**, 258 (1902). — [9]) Bondzynski und R. Gottlieb, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1897, S. 577; F. Pregl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **75**, 87 (1899); Bondzynski u. K. Panek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2959 (1902). — [10]) M. Cloëtta, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **40**, 27 (1897). — [11]) O. Thiele, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 251 (1903).

Kapitel III.

# Konstitution.

Die Eiweißkörper werden durch Kochen mit Säuren und durch die Einwirkung bestimmter Fermente in die bisher geschilderten Spaltungsprodukte zerlegt, die, soweit bekannt, alle $\alpha$-Aminosäuren sind, also die Gruppe



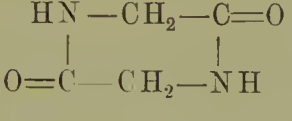
enthalten. E. Fischer[1]) hat nun gezeigt, daß diese $\alpha$-Aminosäuren die Fähigkeit besitzen, sich sehr leicht aneinanderzulagern, indem unter Wasseraustritt die Aminogruppe der einen mit der Karboxylgruppe der anderen reagiert. Das Prototyp der auf diese Weise gebildeten Körper ist das Glycylglycin, das aus zwei Molekülen Glykokoll (oder Glycin) entsteht:

$$NH_2CH_2COOH + NH_2CH_2COOH - H_2O$$
$$= NH_2CH_2CONHCH_2COOH.$$

Fischer und Fourneau haben es erhalten, indem sie zunächst nach Curtius und Göbel[2]) über den Glykokolläthylester

$$NH_2CH_2CO_2C_2H_5$$

das Glykokollanhydrid



[1]) E. Fischer u. E. Fourneau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, II, 2868 (1901); E. Fischer, ibid. **35**, I, 1095 (1902); Derselbe (u. P. Bergell), Hydrolyse der Proteinstoffe, Vortrag auf der Karlsbader Naturforscherversammlung 1902. Autoreferat Chemikerzeitung 1902, II, S. 939; Derselbe, Derivate der Polypeptide, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, II, 2094 (1903); Derselbe u. E. Otto, Derivate der Dipeptide, ibid. **36**, II, 2106 (1903); Derselbe u. P. Bergell, Verhalten der Dipeptide gegen Pankreasfermente, ibid. **36**, II, 2592 (1903); E. Abderhalden u. P. Bergell, Abbau der Peptide im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 9 (1903); E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, III, 2938 (1903). — [2]) Th. Curtius und F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **37**, 150 (1888).

darstellten. Dieses geht durch kurzes Kochen mit konzentrierter Salzsäure in Glycylglycin über. In ganz analoger Weise sind bisher das Alanylalanin

$$NH_2CH(CH_3)CONHCH(CH_3)COOH$$

und das Leucylleucin

$$NH_2CH(C_4H_9)CONHCH(C_4H_9)COOH$$

erhalten worden. Diese Körper bezeichnet E. Fischer als Dipeptide. Aber die Synthese bleibt hierbei nicht stehen, E. Fischer und Otto ist es vielmehr gelungen, über den Chloracetylglycylglycinester zu einem Diglycylglycin

$$NH_2CH_2CONHCH_2CONHCH_2COOH$$

zu kommen, einem Tripeptid. In analoger Weise erhielt E. Fischer das Alanylglycylglycin und das Leucylglycylglycin; auf anderem Wege vermochte er wenigstens Derivate von Peptiden zu erhalten, die sich aus Glykokoll mit Alanin, Leucin und Tyrosin oder aus Leucin und Tyrosin zusammensetzen. Auch Tetrapeptide, wie das Triglycylglycin, sind wenigstens in Derivaten bekannt. Die komplizierten Polypeptide aber stehen bereits in bezug auf Löslichkeit und andere Eigenschaften den natürlichen Peptonen sehr nahe. Bei dem kombinierten Abbau von Fibroin durch Salzsäure, Trypsin und Alkali gelangten E. Fischer und Bergell zu einem kristallinischen Glycylalanin, das mit dem synthetischen freilich nicht identisch ist. Ein Teil der Polypeptide gibt die Biuretreaktion, die dem Eiweiß und seinen eiweißartigen Spaltungsprodukten, den Peptonen und Albumosen, zukommt (s. S. 61). Einige der Dipeptide, das Glycyltyrosin und Glycylleucin, sind durch Trypsin spaltbar, sie besitzen also dieselbe Konfiguration wie die Eiweißkörper.

Damit ist die Frage nach der Struktur des Eiweißmoleküls wenigstens im Prinzip gelöst. Die Eiweißkörper sind Säureamide, die durch Zusammenfügung von $\alpha$-Aminosäuren entstehen:

$$\begin{array}{l} -CO|-NH-CH-CO-|NH-CH-CO-|NH- \\ \qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad C_4H_9 \qquad\quad CH_3 \end{array}$$

Daß diese Struktur nicht völlig ausreicht, davon wird unten noch die Rede sein.

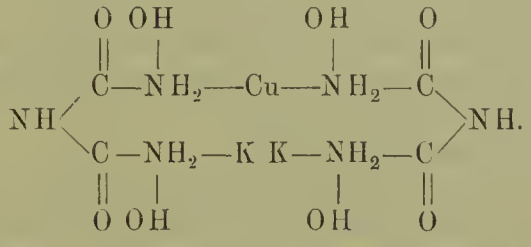
Durch diese Struktur werden aber folgende Eigenschaften der Eiweißkörper erklärt:

1. Die Tatsache, daß die Eiweißkörper aus so sehr differenten Spaltungsprodukten sich aufbauen und doch alle in ihren Eigenschaften außerordentlich gleichartig sind.

Auch wird hierdurch verständlich, daß die Spaltung der Eiweißkörper durch die verschiedensten Reagentien so sehr gleichmäßig verläuft (vgl. S. 38) und nicht bald da, bald dort, sondern immer an dem präformierten locus minoris resistentiae angreift. Im Gegensatz zu den

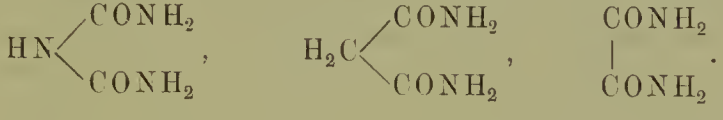
Kohlehydratfermenten, die für die einzelnen Polysaccharide spezifisch sind, werden alle Eiweißkörper von den gleichen Fermenten gespalten.

2. Die Biuretreaktion. Nach Schiff[1]) beruht die Rotfärbung, die das Biuret und die entsprechend gebauten Körper beim Zusatz von Natronlauge und Kupfersulfat zeigen, auf der Bildung von Biuretkupferoxydkali, einer Verbindung von folgender Konstitution:

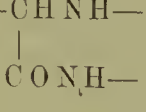


Sie wurde von Schiff auch in gut ausgebildeten Kristallen, langen, roten Nadeln erhalten. Nach Goto[2]) geben die Protone die Biuretreaktion ohne Alkalizusatz, nach Henze[3]) das kupferhaltige Hämocyanin ohne Kupferzusatz. Statt der Kupfer- kann man nach Schiff auch die Nickelsalze nehmen. Man erhält dann eine orangerote Farbe. Die Reaktion wird von allen Verbindungen gegeben, welche zwei $-CONH_2$-Gruppen an einem Kohlenstoff- oder an einem Stickstoffatom, oder direkt miteinander vereinigt besitzen, die also einem der drei Typen entsprechen:

Biuret Malonamid Oxamid



Eine der $CONH_2$-Gruppen kann auch durch eine $CH_2NH_2$-Gruppe oder eine $CSNH_2$-Gruppe ersetzt sein. Im Eiweiß liegt hiervon die Kombination



vor. Nach den Angaben von Schiff dürfte nur ein Wasserstoffatom am Stickstoff substituiert und die Gruppe $CONH_2$ müßte frei sein, doch hat E. Fischer die Biuretreaktion bei dem Carbäthoxyldiglycylglycinester und bei der Triglycylglycincarbonsäure beobachtet, bei der in beiden Gruppen je ein Wasserstoff substituiert ist.

Andererseits geben das Glycylglycin und andere Dipeptide wider Erwarten keine Biuretreaktion. Es sieht danach so aus, als ob hier eine $CONH_2$- und eine $CH_2NH_2$-Gruppe nur dann genügten, wenn die

---

[1]) H. Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 298 (1896); Liebigs Ann. **299**, 236 (1897); **319**, 300 (1901). — [2]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 94 (1902). — [3]) M. Henze, ibid. **33**, 370 (1901).

$CONH_2$-Gruppe endständig ist, während sonst mehrere erforderlich sind. Völlig klar sind die Bedingungen der Biuretreaktion danach jedenfalls noch nicht. Der älteste synthetisch gewonnene, hierher gehörige Körper, der die Biuretreaktion gibt, ist eine von Curtius und Göbel[1]) beschriebene Base, die durch Kondensation aus dem Glykokolläthylester entstand. Schwarzschild[2]) hält sie für einen Hexaglycylglycinäthylester, eine Annahme, der E. Fischer indessen nicht zustimmt. Ähnliche Kondensationen von biuretgebenden Produkten haben E. Fischer und Fourneau und E. Fischer und Otto beobachtet. In letzter Zeit aber hat E. Fischer in den erwähnten Peptiden eine Reihe von Körpern dargestellt, die die Biuretreaktion geben.

Schiff[3]) endlich hat in den Polyaspartsäuren und ihren Derivaten Körper gefunden, die ebenfalls die Biuretreaktion geben und auch dieselbe Konfiguration zeigen wie die Peptide. Auch sie sind Säureamide, die durch Verbindung der Aminogruppe einer mit der Karboxylgruppe einer anderen Asparaginsäure entstehen.

Die Biuretreaktion ist nicht gleichmäßig, sondern es finden sich große Unterschiede in der Farbe und in der Empfindlichkeit. Peptone kann man nach Neumeister[4]) noch in einer Verdünnung von 1 : 100000 nachweisen, und ihre Reaktion ist rein rot, für Albumosen ist die Empfindlichkeit nach Kühne[5]) geringer, und die Färbung spielt ins Violette, bei den nativen Eiweißen ist die Farbe violett und die Empfindlichkeit noch geringer. Der Unterschied kann nicht in der Molekulargröße und Ähnlichem beruhen, da E. Fischer und Schiff derartige Differenzen auch bei ihren synthetischen Produkten gesehen haben. Welche Substitutionen aber daran schuld sind, ist unbekannt. Bei den höheren Eiweißen wird die Beurteilung noch dadurch erschwert, daß die starke Natronlauge Eiweiß und Albumosen spaltet. Auch hat Siegfried[6]) beobachtet, daß die Biuretreaktion durch die Gegenwart anderer Körper verdeckt werden kann.

Die Biuretreaktion wird gewöhnlich als die wichtigste Farbenreaktion der Eiweißkörper bezeichnet. Denn da Biuret, Malonamid, Oxamid usw. in der Natur nicht vorkommen und bei physiologisch-chemischen Arbeiten nicht auftreten, so beweist sie das Vorhandensein von Körpern der Eiweißgruppe. Außerdem kommt sie im Gegensatz zu den übrigen Reaktionen nur den Eiweißkörpern im weiteren Sinne zu, soweit sie eben die geschilderte Konfiguration besitzen, nicht aber den Aminosäuren, die aus dem Eiweiß entstehen. Wenn das Eiweiß daher durch Fermente oder Säuren zerstört wurde, so sah man das

---

[1]) Th. Curtius und F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **37**, 150 (1888). — [2]) M. Schwarzschild, Hofmeisters Beiträge **4**, 155 (1903). — [3]) H. Schiff, Liebigs Ann. **303**, 183 (1898); **307**, 231 (1899); **310**, 301 (1899). — [4]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 324 (1890). — [5]) W. Kühne, ibid. **29**, 308 (1892). — [6]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902).

Verschwinden der Biuretreaktion als den Beweis der vollständigen Zertrümmerung des Eiweiß an. Diese Wertschätzung ist übertrieben. Denn es existieren Körper, die keine Aminosäuren sind, sondern bei der Spaltung Aminosäuren liefern, also sich ähnlich wie die Peptone verhalten, aber keine Biuretreaktion geben. Sie sind von Zunz[1]), Pick[2]), Pfaundler[3]) und Reach[4]) bei der Pepsin-, von E. Fischer und Abderhalden[5]) bei der Trypsinverdauung, von E. Fischer und Bergell[6]) bei der kombinierten Spaltung mit Salzsäure, Trypsin und Barythydrat nachgewiesen worden. Hofmeister[7]) bezeichnet sie als Peptoide, E. Fischer[5])[6]) wie die synthetischen Körper als Peptide. Da sie durch die Eiweißfermente mindestens teilweise spaltbar sind und bei der Säurespaltung[5])[6]) genau dieselben Aminosäuren liefern wie die Peptone, liegt kein Grund vor, sie nur wegen der mangelnden Biuretreaktion von diesen zu trennen. Näheres über den stufenweisen Abbau des Eiweiß siehe Kap. IV.

3. Das Verhalten zu Trypsin. Alle Eiweißkörper werden von gewissen Fermenten, von denen das des Pankreas am wichtigsten ist, in Peptone, Peptide und schließlich in Aminosäuren zerlegt, und Gulewitsch[8]) und Schwarzschild[9]) haben gezeigt, daß das Trypsin nur auf die Eiweißkörper wirkt, nicht aber auf irgend welche andere Körper, Säureamide, Ester, Harnstoffderivate, Biuret, Hippursäure usw. Dagegen haben E. Fischer und Bergell gefunden, daß ein Teil der Dipeptide leicht und rasch von Trypsin zerlegt wird, nämlich das Glycyl-l-Tyrosin und das Glycyl-l-Leucin, während es beim Glycylglycin und beim Leucyltyrosin nicht der Fall zu sein scheint. Schwarzschild[9]) aber fand, daß auch die Curtiussche Base durch Trypsin gespalten wird.

4. Der gleichzeitig saure und basische Charakter der Eiweißkörper. Wie bei den Eiweißsalzen Kap. V eingehend auseinandergesetzt werden wird, ist das Eiweiß an sich in wässeriger Lösung nahezu neutral, kann aber mit Säuren und Basen Salze bilden. Geradeso verhalten sich bis in alle Einzelheiten hinein die Aminosäuren, die das Eiweiß aufbauen. Nun ist aber die oben geschilderte Verknüpfung, bei der die Aminogruppe der einen mit der Karboxylgruppe der anderen in Verbindung tritt, die einzige, durch die der Doppelcharakter der Aminosäuren gewahrt bleibt.

---

[1]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 132 (1899); Hofmeisters Beiträge 2, 435 (1902); 3, 339 (1902). — [2]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219 (1899). — [3]) M. Pfaundler, ibid. 30, 90 (1900). — [4]) F. Reach, Hofmeisters Beiträge 4, 139 (1903). — [5]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 81 (1903). — [6]) E. Fischer und P. Bergell, Chemikerzeitung 1902, II, 939. (Vortrag von E. Fischer auf der Naturforscherversammlung zu Karlsbad 1902.) — [7]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiol. von Asher u. Spiro, I, 1, 759 (1902). — [8]) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 540 (1899). — [9]) M. Schwarzschild, Hofmeisters Beiträge 4, 155 (1903).

Das Glycylglycin

$$H_2NCH_2CONHCH_2COOH$$

und das Diglycylglycin

$$H_2NCH_2CONHCH_2CONHCH_2COOH$$

sind ebensogut Aminosäuren wie das Glykokoll selbst. Fände die Verknüpfung nur durch die Aminogruppen statt, so würden die freien Karboxyle das Eiweiß zur Säure machen, umgekehrt würden Säureanhydride oder Ester ausgesprochene Basen sein müssen, wie die Ester der Aminosäuren von Curtius und E. Fischer.

Die charakteristische Atomverkettung im Eiweiß ist also die, wie sie in E. Fischers Peptiden vorliegt, die Verknüpfung von $\alpha$-Aminosäure als Säureamide. Indessen ist es nicht angängig, das Eiweiß nur einfach als eine lange Kette von derart verkuppelten Aminosäuren anzusehen. Es müssen vielmehr noch andere Bindungen vorliegen.

## Andere Bindungen.

Nicht in Amid-, sondern in Imidform ist das Guanidin mit der Aminovaleriansäure zum Arginin verkoppelt, eine Vereinigung, die denn auch nicht die Biuretreaktion entstehen läßt, und gegen Trypsin, Erepsin und siedende Säuren resistent ist. Diese Bindung aber ist ebenso verbreitet, wie die eben geschilderte, da sich Arginin bisher in allen Eiweißkörpern, auch in den Peptonen, gefunden hat (s. o. S. 28).

Ferner enthalten die Eiweißkörper mit Ausnahme der Protamine den sog. Amidstickstoff. Ein Teil des Eiweißstickstoffs tritt bei jeder Eiweißspaltung als Ammoniak auf; er ist den anderen Spaltungsprodukten koordiniert, da keines von ihnen beim Kochen mit Säuren Ammoniak abgibt. Schmiedeberg[1]) fand, daß bei leichter Alkalieinwirkung ein kleiner Teil des Stickstoffs abgespalten wird, während der Rest wenig verändert erscheint; er nennt diesen Rest Desamidoalbuminsäure. Ähnlich wirkt salpetrige Säure nach Schiff[2]), der den so gebildeten Rest als Desamidopepton bezeichnet. Das Desamidopepton gibt die Biuretreaktion sehr schlecht, was Schiff und mit ihm Hausmann[3]) und Hofmeister[4]) auf die Zerstörung endständiger $CONH_2$-Gruppen durch die salpetrige Säure beziehen. Paal[5]) dagegen, der die Stickstoffentwickelung durch salpetrige Säure beim Glutinpepton untersuchte, vermutet die Abspaltung von Aminresten; das hierdurch entstandene Desamido-

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharmak. 39, 1 (1897). — [2]) H. Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, II, 1354 (1896): Liebigs Annalen 299, 264 (1898). — [3]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 95 (1899). — [4]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiologie von Asher u. Spiro, I, 1, 759 (1902). — [5]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, 1084 (1896).

nitrosopepton hat nur noch die halbe Basizität des Ausgangsmaterials. — Die verschiedene Menge des Amidstickstoffs bei den einzelnen Eiweißkörpern ist schon beim Ammoniak (S. 31) erwähnt und aus der Tabelle S. 42 bis 47 zu ersehen.

Die Existenz derartiger endständiger Amingruppen wird aber noch in anderer Weise dadurch bewiesen, daß die Eiweißkörper vielsäurige Basen sind.

Entstünde das Eiweiß einfach durch Aneinanderlagerung vieler Aminosäuren in der oben geschilderten Weise, so müßte es wie die einfachen Aminosäuren eine einbasische Säure und eine einsäurige Base sein. Das ist nun nicht der Fall. Die Bestimmungen des Säurebindungsvermögens von Erb[1]) u. a. (vgl. Kap. V) ergeben ein sehr niedriges Äquivalentgewicht der Eiweißkörper. Nach Erb beträgt das Äquivalentgewicht des Eieralbumins nicht mehr als 152, während das aus den Analysenzahlen berechnete Molekulargewicht nach Hofmeister[2]) 5378 oder ein Vielfaches beträgt. Danach wäre das Eieralbumin eine mindestens 35 säurige Base.

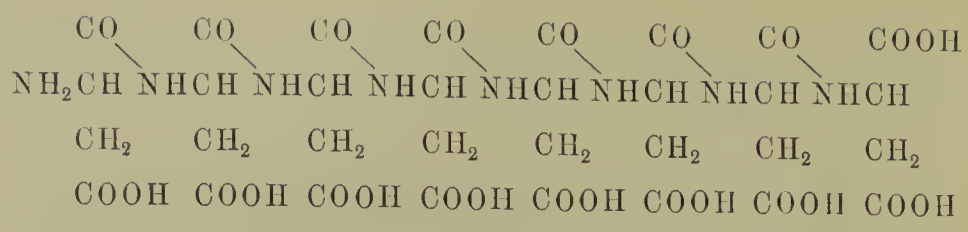
Für diese endständigen Gruppen kommt in erster Linie der „Amidstickstoff" in Betracht, außerdem aber die $NH_2$-Gruppen des Lysins und Arginins. Das zweite und dritte Stickstoffatom des Histidins sind vielleicht in einem Ringe gebunden. Nach Kossel[3]) nimmt die Basizität der Eiweißkörper in der Tat mit ihrem steigenden Gehalt an Diaminosäuren ausgesprochen zu.

Ob die $NH_2$-Gruppen des Ammoniaks, Arginins und Lysins ausreichen, um die hohen Zahlen von Erb zu erklären, ist fraglich. Bei dem Edestin und der Heteroalbumose, bei denen sich die Rechnung annähernd durchführen läßt, scheint es nicht so. Die zahlreichen basischen Gruppen des Eiweiß verhalten sich, wie bei den Eiweißsalzen näher zu besprechen, nicht gleichmäßig.

Das Basenbindungsvermögen der Eiweißkörper ist weniger genau gemessen worden. Immerhin ergeben auch hier die Untersuchungen von Pemsel und Spiro[4]), Laqueur und Sackur[5]) u. a., daß das Äquivalentgewicht des Eiweiß sehr viel niedriger ist als das niedrigste mögliche Molekulargewicht, daß die Eiweiße also auch vielbasische Säuren sind. Von freien Karboxylgruppen außerhalb der $\alpha$-Aminogruppen sind die Glutamin- und Asparaginsäure bekannt. Hierfür liegt eine interessante Analogie in der Oktaspartsäure vor, die nach Schiff[6]) folgende Konstitution hat:

---

[1]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. 41, 309 (1901). — [2]) F. Hofmeister, Zeitschrift f. physiol. Chem. 24, 158 (1897). — [3]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, III, 3214 (1901). — [4]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 233 (1898). — [5]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. 3, 192, 1903. — [6]) H. Schiff, Liebigs Ann. 303, 183 (1898); 307, 231 (1899); 310, 301 (1899).



Die eine Karboxylgruppe der Asparaginsäure ist zur Verbindung mit den anderen benutzt, die andere frei. Die Oktaspartsäure enthält neun Karboxylgruppen, ist aber nur achtwertig. In der Art und Weise, wie ihre Karboxylgruppen sich untereinander unterscheiden, scheinen sich auch noch Anklänge an die Eiweißkörper zu bieten. Es ist bemerkenswert, daß die einfachen Peptone von Siegfried[1]) alle ausgesprochene Säuren sind und alle auch Glutaminsäure enthalten. Auch zwischen den sauren Gruppen eines Eiweißkörpers gibt es Diffcrenzen. Bei den neutralen Eiweißkörpern muß man annehmen, daß etwa gleich viel freie Basen- und Säurekomplexe da sind; das Überwiegen des einen oder anderen würde die saure oder basischc der verschiedenen Eiweißkörper bedingen.

Gegen eine gleichmäßige Verknüpfung der Aminosäuren spricht endlich der Unterschied zwischen der Hemi- und Antigruppe.

## Hemi- und Antigruppc.

Seit Schützenbergcr und Kühne weiß man, daß das Eiweißmolekül gegen die spaltende Wirkung von Säuren oder Fermenten verschieden resistent ist, und cs hat sich späterhin herausgestellt, daß dcr leicht spaltbare Anteil durch seinen Gehalt an Tyrosin und Tryptophan, der schwer spaltbare durch Phenylalanin, Glykokoll und Pyrrolidinkarbonsäure charakterisiert ist. Dieser Unterschied in den Bausteinen und die verschiedene Festigkeit der Verknüpfung geht stets Hand in Hand.

Kühne[1]) hat gefunden, daß bei der Trypsinverdauung ein Teil des Eiweiß sehr schnell in kristallinische Produkte zerlegt wird, von denen besonders Leucin und Tyrosin schon früh auftreten, daß aber ein anderer Teil des Eiweiß von Trypsin nicht abgespalten wird, sondern noch zu einer Zeit die Biuretreaktion gibt, also auf der Peptonstufe stehen geblieben ist, wenn alles Tyrosin aus dem Eiweiß entfernt ist.

Diesen für Trypsin unangreifbaren Rest bezeichnete er als Antipepton, denjenigen Teil des Eiweiß, der das Antipepton liefert, als Antigruppe. Die andere Hälfte nannte er die Hemigruppe, das daraus hervorgehende, nicht isolierbare Pepton Hemipepton. Neumeister

[1]) W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger Naturhist.-Medizin. Vereins N. F. I, 236 (1876); Derselbe u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883); **22**, 423 (1885); vgl. auch R. Neumeister, ibid. **23**, 381 (1887); Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chem., 2. Aufl., Jena 1897, S. 228.

unterschied auch bei der Pepsinverdauung Anti- und Hemialbumosen. Weitergeführt wurde diese Untersuchung von Pick[1]) in Hofmeisters Laboratorium. Er stellte fest, daß von den beiden primären Albumosen die Protalbumose zur Hemi-, die Heteroalbumose zur Antigruppe gehört, und fand auch weitere chemische Differenzen zwischen ihnen: die Hemigruppe enthält das Tyrosin und Tryptophan, die Antigruppe das Glykokoll und Phenylalanin. Nach der Pickschen Einteilung schien das Kasein reines Hemi-, der Leim reines Antieiweiß zu sein. In der Folgezeit gelang es Kutscher[2]), durch lange fortgesetzte Selbstverdauung des Pankreas die Biuretreaktion ganz oder fast ganz zum Verschwinden zu bringen, und man kam zu der Meinung, daß der von Kühne angenommene Unterschied nur relativ sei. Die Kühnesche Anschauung hat aber in neuester Zeit eine Bestätigung durch E. Fischer und Abderhalden[3]) gefunden. Denn sie fanden, daß auch nach sehr lange dauernder Trypsinverdauung ein oder mehrere Polypeptide übrig bleiben, die bei der Säurespaltung Aminosäuren liefern. Die Körper geben keine Biuretreaktion, was aber, wie oben auseinandergesetzt, keinen erheblichen Unterschied bedingt. Dieses für Trypsin unangreifbare Polypeptid stimmt auch in seiner Zusammensetzung mit dem Antieiweiß überein. Denn es enthält das Glykokoll und das Phenylalanin, außerdem die $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure, während Tyrosin und Tryptophan vollständig abgespalten werden. Leucin-, Alanin-, Asparagin- und Glutaminsäure sind in beiden Teilen vorhanden. Auf Cystin, Serin und die Diaminosäuren wurde hierbei nicht geachtet, doch geht aus den früheren Arbeiten von Kutscher[4]) hervor, daß mindestens ein Teil von ihnen durch das Trypsin abgespalten wird. Ebenso wird nach Hirschler[5]), Stadelmann[6]) und Dzierzgowski und Salaskin[7]) das Ammoniak von Trypsin in Freiheit gesetzt. Besonders schnell erfolgt nach Fischer und Abderhalden die Loslösung des Tyrosins, was auch Fischer und Bergell[8]) bei der Trypsinverdauung des Fibroins sahen, erst später scheinen Leucin, Alanin usw. aufzutreten.

Zu ganz entsprechenden Resultaten ist Siegfried[9]) gekommen. Er fand, „daß bei der Einwirkung von Trypsin auf Eiweiß ein Teil desselben unter Bildung von Aminosäuren und Basen leicht zersetzt wird, und daß hierbei Peptone gebildet werden, welche die Tyrosin-

[1]) E. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219 (1899). — [2]) F. Kutscher, ibid. 28, 88 (1899); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, Straßburg 1899. — [3]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 81 (1903). — [4]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburg 1899. — [5]) A. Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 302 (1886). — [6]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biolog. 24, 261 (1888). — [7]) S. Dzierzgowski u. S. Salaskin, Zentralbl. f. Physiol. 15, 249 (1901). — [8]) E. Fischer, Chemikerzeitung 1902, II, S. 939. (Karlsbader Naturforscherversammlung.) — [9]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 259 (1903); F. Müller, ibid. 38, 265 (1903); M. Siegfried, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig, math.-phys. Kl., 1903, S. 63.

gruppe nicht enthalten und der weiteren Aufspaltung durch Trypsin hartnäckig widerstehen". Durch Trypsinwirkung entstehen aus Fibroin zwei saure Antipeptone, die bei der Spaltung Lysin, Arginin, Glutaminsäure, Ammoniak und vielleicht Serin und Asparaginsäure liefern; durch vorsichtige Säurespaltung bildet sich aus Glutin direkt oder aus einem sauren Glutin-Antipepton das Glutokyrin. Das Kyrin, das erste kristallinische Pepton, enthält Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Glykokoll und ist infolge des Überwiegens der basischen Elemente selbst eine ausgesprochene Base.

Die Beziehungen zwischen dem Polypeptid von Fischer und Abderhalden und dem Kyrin sind noch nicht klar. Beide enthalten Glutaminsäure und Glykokoll; nach den Diaminosäuren, die den Hauptteil des Kyrins ausmachen, ist bei dem Polypeptid bisher nicht gesucht worden. Doch sei an die Bemerkung E. Fischers[1]) erinnert, daß die Pyrrolidinkarbonsäure und die Hexonbasen meist zusammen auftreten. Das ist jedenfalls zweifellos, daß es sich um einen sehr erheblichen Teil des Eiweiß handelt, der hier in besonderer Weise miteinander verkettet ist. Von dem Verhalten des Erepsins zu „Antipepton" ist nur festgestellt, daß es die Biuretreaktion in Kühnes Antipepton zum Verschwinden bringt[2]).

Die Erscheinung, daß ein Teil des Eiweiß sehr rasch gespalten wird, daß dann aber Körper zurückbleiben, die nach Reaktionen und Eigenschaften sich scheinbar nicht allzuweit vom Ausgangsmaterial entfernen, jedenfalls noch den chemischen Charakter der Eiweißkörper bewahrt haben, beschränkt sich nicht auf die Trypsinverdauung und die Bildung des Kyrins, ist vielmehr weit verbreitet. Bei der Spaltung des nativen Eiweiß durch verdünnte Salzsäure sah Goldschmidt[3]) die verschiedenen Albumosen, auch Peptone, gleichzeitig, ja selbst vor dem Acidalbumin auftreten, bei der Pepsinverdauung beobachteten Umber[4]), Zunz[5]) u. a. Acidalbumin zusammen mit Peptonen und abiureten Spaltungsprodukten; Ähnliches beschreibt Maas[6]) von der Alkalispaltung: Bernert[7]) oxydierte Eiweiß mit Permanganat in alkalischer Lösung: dabei zerfällt ein Teil sehr rasch in Albumosen, Peptone, Aminosäuren und deren sekundäre Umwandlungsprodukte, während ein Teil erhalten bleibt und oxydiert wird. Entsprechend wird bei der Oxydation durch Salpetersäure nach v. Fürth[8]) nur ein Teil des Eiweiß als solches nitriert, das übrige gespalten. Auch für den tierischen Stoffwechsel

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 155 (1903). — [2]) O. Cohnheim, ibid. 35, 134 (1902). — [3]) F. Goldschmidt, Einwirkung von Säuren auf Eiweißstoffe, Dissertation. Straßburg 1898. — [4]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 258 (1898). — [5]) E. Zunz, ibid. 28, 132 (1899); Hofmeisters Beitr. 2, 435 (1902); 3, 339 (1902). — [6]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 61 (1900). — [7]) R. Bernert, ibid. 26, 272 (1898). — [8]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe, Habilitationsschrift. Straßburg 1899.

ist der Unterschied von Bedeutung, da die leicht spaltbaren Eiweißkörper, Kasein und Protalbumose, günstigere Bedingungen für den Ansatz und Umsatz gewähren als der Leim und die Heteroalbumose [1]).

Der Unterschied in der Spaltbarkeit kann in zweierlei Weise gedeutet werden. Entweder nimmt man einen oder mehrere Kerne im Eiweiß an, die dem Trypsin völlig widerstehen und von siedenden Säuren auch nur schwer angegriffen werden. An diesen Kern sind dann eine mehr oder weniger große Zahl von anderen Aminosäuren angefügt, die viel leichter abgespalten werden können. Die andere Möglichkeit ist die, daß das Eiweiß aus einer Anzahl koordinierter Peptone und Peptide besteht, in die das Eiweißmolekül zunächst zerfällt, und von denen einige durch Trypsin und Säuren so leicht zerstört werden, wie sie entstehen, während andere mehr oder weniger resistent sind. Für die erstere Anschauung, die von Zunz, Goldschmidt, Bernert, v. Fürth, E. Fischer und Bergell vertreten wird, spricht das erwähnte successive Auftreten der Aminosäuren, das aber vielleicht nur durch die Schwerlöslichkeit des Tyrosins vorgetäuscht wird. Für die zweite sprechen die Unterschiede in der Zusammensetzung der Siegfriedschen und der E. Fischerschen Kerne, falls sie sich nicht durch weitere Untersuchungen aufklären. Die beiden Anschauungen brauchen sich nicht anzuschließen, sondern man kann mit Kossel z. B. jedem größeren Albumosenkomplex einen Kern zuschreiben. Die zweite Anschauung würde bewiesen sein, sobald es gelänge, ein Eiweiß aufzufinden, das den „Kern“ gar nicht besitzt, das also nach der Bezeichnung von Kühne-Pick reines Hemieiweiß wäre, und dem die für die Antigruppe charakteristischen Spaltungsprodukte abgehen. Das Kasein, das nach Pick wegen seines Glykokollmangels reines Hemieiweiß zu sein schien, ist es nicht, und das schnelle Verschwinden der Biuretreaktion bei der Spaltung der Protalbumose beweist nichts, da ein biuretfreies Peptid übrig bleiben könnte. Zurzeit sind also beide Anschauungen gleichberechtigt. Ebenso ist noch ganz unbekannt, worauf die verschieden leichte Spaltbarkeit der einzelnen Komplexe beruht. Wie dem aber auch sei, so ist ein Zusammenhang der Schwer- oder Leichtspaltbarkeit mit dem Vorkommen bestimmter Spaltungsprodukte nicht nur bei den erwähnten Pickschen Albumosen, sondern auch dann deutlich, wenn man verschiedene Eiweißkörper vergleicht. Kasein und Globin, die außerordentlich leicht verdaut werden, enthalten beide kein Glykokoll, aber viel Tyrosin und Tryptophan, das nach E. Fischer und Abderhalden und Umber [2]) schwer angreifbare Serumglobulin enthält auch viel Glykokoll, und der Leim, aus dem nach Reich-Herzberge [3]) das

[1]) L. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 15 (1900); O. Krummacher, Zeitschr. f. Biolog. **42**, 242 (1901); E. Bendix, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl. S. 309; W. Falta, Verhandl. der Naturforschenden Ges. zu Basel **15**, Heft 2 (1903). — [2]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [3]) F. Reich-Herzberge, ibid. **34**, 119 (1901).

Trypsin höchstens Spuren von Leucin frei macht, ist am reichsten an Glykokoll und enthält gar kein Tyrosin und Tryptophan. Jedenfalls gehört zur chemischen Charakterisierung eines Eiweißkörpers nicht nur die quantitative Zusammensetzung aus den Aminosäuren, sondern auch ihre Verteilung nach Anti- und Hemigruppe.

Andere Atomgruppierungen fehlen im Eiweiß.

Der Stickstoff ist ausschließlich als Amid vorhanden, nicht aber als Nitro-, Nitroso- oder Azostickstoff, was dadurch bewiesen wird, daß für das Eiweiß [1]) wie für alle seine Spaltungsprodukte die Bestimmung nach Kjeldahl ziemlich denselben Wert liefert wie die nach Dumas.

Der Kohlenstoff gehört teils der Fettreihe, teils der aromatischen an. Die Einfügung beider ist nicht verschieden. Heterozyklische Gruppen sind das Tryptophan oder die Skatolaminoessigsäure, die $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure und die Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure. In dem Histidin hat Fränkel einen Pyrimidinkern wahrscheinlich gemacht, aber noch nicht bewiesen; vielleicht kommt noch ein Chinolinderivat dazu. Das Diacipiperazin ist wohl sicher sekundär entstanden. Hydroxylgruppen enthalten von den Spaltungsprodukten das Tyrosin, Serin und die Oxy-$\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure. Aldehyd- und Ketongruppen enthält das Eiweiß nach Löw [2]) und v. Lorenz [3]) nicht, ebensowenig nach v. Lorenz die Gruppen $O—CH_3$ und $O—C_2H_5$.

Die Zusammensetzung der Eiweißkörper aus den einzelnen Gruppen schien anfangs eine sehr verschiedene zu sein. Mit der Verbesserung der Darstellungsmethoden haben sich diese Unterschiede aber immer mehr verwischt. Seit Kossel sichere Methoden zur Darstellung des Lysins, Arginins und Histidins angegeben hat, haben sich das Arginin in allen, die beiden anderen in nahezu allen Eiweißkörpern gefunden. Mit E. Fischers neuen Methoden sind erst wenige Eiweißkörper untersucht worden, die eine überraschende Übereinstimmung zeigen. Selbst das so abweichend gebaute Seidenfibroin ist den anderen Eiweißen näher gerückt, ebenso Leim und Keratin. Edestin, Globin und Serumalbumin zeigen selbst quantitativ die größte Ähnlichkeit. Die Unterschiede der einzelnen Eiweißkörper müssen also nicht sowohl auf Verschiedenheiten ihrer Bausteine beruhen, als darauf, daß diese Bausteine in verschiedener Menge und verschiedener Anordnung auftreten. Die Menge ist sehr different, da die meisten Spaltungsprodukte nicht einmal, sondern mehrfach im Eiweißmolekül auftreten. So zeigt ein Vergleich des Leucins und Histidins mit dem Tyrosin, daß im Globin mindestens 32 Leucin- und 10 Histidinmoleküle vorhanden sein müssen. Legt man das aus den Analysenzahlen berechnete mindeste Molekulargewicht des Hämoglobins von 16669 zugrunde, so ergeben sich sogar 36 Moleküle

[1]) J. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 551; F. Söldner (u. Camerer), Zeitschr. f. Biol. **33**, 66 (1896). — [2]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. (2) **31**, 129 (1885). — [3]) J. v. Lorenz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 457 (1892).

Leucin und 12 Moleküle Histidin. Entsprechend berechnen sich aus dem Ammoniakgehalt des Leims 8 Moleküle Glykokoll, aus dem Histidingehalt des Edestins 12 Moleküle Leucin und 6 Moleküle Arginin. Daß ein und derselbe Stoff in verschiedener Bindung auftreten kann, haben E. Fischer und Abderhalden festgestellt, da sie Leucin, Alanin, Glutamin- und Asparaginsäure in der Anti- wie in der Hemigruppe fanden.

Es fragt sich, was man auf Grund dieser Tatsachen als die für die Eiweißkörper charakteristische Atomgruppierung ansehen soll, eine Frage, von deren Beantwortung die Definition und die Abgrenzung der Eiweißkörper abhängt. Die wichtigste Gruppierung ist nun sicher die oben besprochene Säureamidbindung der $\alpha$-Aminosäuren, und man kann daraufhin Körper wie das Glycylglycin und seine Homologen als die einfachsten Eiweißkörper bezeichnen. Richtiger ist es aber wohl, Kossel [1]) zu folgen, und auch die zweite Vereinigungsform, wie sie im Arginin vorliegt, als notwendig für den Eiweißbegriff anzusehen. Danach hat man als Eiweißkörper Säureamide aus $\alpha$-Aminosäuren zu bezeichnen, von denen eine das Arginin ist.

Unter diese Definition fallen zweifellos alle Peptone und auch die komplizierteren Peptide, ebenso die Protamine, deren Abtrennung von den Eiweißkörpern bei den breiten chemischen und genetischen Übergängen zwischen ihnen und den anderen Eiweißkörpern durchaus willkürlich erscheint. Die von Löw [2]) und Hofmeister [3]) versuchte Heranziehung des physiologischen Elementes hat bei einer chemischen Definition Bedenken, und ist unzulässig, seit es wahrscheinlich geworden ist, daß der Tierkörper sein Eiweiß aus allen stickstoffhaltigen Verbindungen aufbauen kann, die für seine Fermente zugänglich sind.

Von Kossel rührt noch eine andere Betrachtungsweise her. Er macht darauf aufmerksam, daß bis heute das Arginin das einzige, in allen Eiweißkörpern gefundene Spaltungsprodukt ist, und daß es Eiweißkörper gibt, die Protamine, in denen das Arginin die Hauptmasse der Spaltungsprodukte bildet, und die durch die geringere Zahl der sie konstituierenden Gruppen relativ einfach erscheinen. Mit der zunehmenden Zahl und Verschiedenheit der anderen Aminosäuren tritt die Menge des Arginins zurück. Er schlägt deshalb vor, das Arginin als den Kern des Eiweißes, oder vielmehr als Kern der einzelnen zum Eiweißmolekül zusammentretenden Albumosenkomplexe aufzufassen. Es ist bemerkenswert, daß der widerstandsfähigste Teil des Eiweißes, den Siegfried durch vorsichtige Trypsin- und Säurespaltung aus ihm herauszuschälen vermochte, das Kyrin, eine Base ist, und Arginin und Lysin in überwiegender Menge enthält.

---

[1]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chim. de Paris, 3. Sér., **1**, 29, Nr. 14, Juli (1903). — [2]) O. Löw, Malys Jahresber. 1900, S. 18. — [3]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiologie I, **1**, 1902, S. 759.

## Die Kohlehydratgruppe im Eiweiß.

Schon seit langer Zeit ist behauptet worden, daß im Eiweiß ein Kohlehydrat oder eine kohlehydratähnliche Gruppe vorhanden sein müsse. Es wurde von Berzelius aus dem Vorkommen gewisser gemeinsamer Zersetzungsprodukte bei beiden Körperklassen, später aus dem positiven Auftreten der sonst nur für Kohlehydrate charakteristischen Furfurolreaktionen bei allen Eiweißkörpern gefolgert. Sodann fanden Kossel, Blumenthal u. a. Pentosen und andere Kohlehydrate unter den Spaltungsprodukten der Nucleoproteide, aber freilich nicht ihres Eiweißpaarlings, sondern der Nucleinsäure. Die ersten sicheren Feststellungen verdanken wir Hammarsten, der in den Mucinen und ihren Verwandten ein Kohlehydrat fand. Aber er war so wenig geneigt, dies als einen Teil des Eiweißmoleküls aufzufassen, daß er diese Körper als zusammengesetzte Glykoproteide den einfachen Eiweißen gegenüberstellte, und erst als Pavy[1]), wie er meinte, aus reinem Eiweiß, aus Eieralbumin, das Osazon einer Hexose darstellte, wurde die Angelegenheit lebhafter aufgenommen und hat in den wenigen Jahren seitdem eine reiche Bearbeitung gefunden. Eine Komplikation erfuhr die Frage dadurch, daß die Entstehung von Zucker aus Eiweiß im Stoffwechsel, zumal bei Diabetes mellitus, wiederholt mit ihr vermengt oder doch mindestens zu ihr in Beziehung gesetzt wurde. Dies ist aber, wie Müller[2]) und Müller und Seemann[3]) energisch betonen, durchaus unzulässig; es handelt sich bei der Frage der Kohlehydratgruppe im Eiweiß um viel zu geringe Mengen. Daß im Stoffwechsel der größte Teil des Eiweiß zu Zucker wird, ist oben ausgeführt worden, aber das ist der Kohlenstoff der Aminosäuren, der nach Abspaltung des Stickstoffs in eigentümlicher Weise zu Dextrose oxydiert wird. Hier soll ausschließlich die Existenz einer vorgebildeten Kohlehydratgruppe im Molekül aller oder einiger Eiweißkörper besprochen werden, die ohne eingreifende oder sekundäre Prozesse analog wie die Tyrosingruppe, das Arginin usw. bei Zerstörung des Eiweiß aus ihm hervorgehen kann.

Eine solche Gruppe existiert nun zweifellos in den Mucinen und Mucoiden, wie die Untersuchungen von Landwehr[4]), Zanetti[5]), Hammarsten[6]) und seinen Schülern[7]), Mörner[8]), Löbisch[9]) und

---

[1]) Pavy, Physiologie der Kohlehydrate, deutsch von Grube, 1895. — [2]) Friedrich Müller, Zeitschr. f. Biolog. **42**, 468 (1901). — [3]) F. Müller u. J. Seemann, Über die Abspaltung von Zucker aus Eiweiß, D. med. Wochenschr. 1899, Nr. 13, S. 209. — [4]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 371 (1881); **6**, 74 (1881); **8**, 114 (1883). — [5]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. **12** (1897), nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 31 (1897). — [6]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 194 (1882); **12**, 163 (1887); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885); Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 203 (1891). — [7]) E. A. Jernström, nach dem schwedischen Original referiert von Hammarsten, Malys Jahresber. f. Tierchemie **10**, 34 (1880). — [8]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61, 213, 233 (1893). — [9]) W. F. Löbisch, ibid. **10**, 40 (1885).

Friedrich Müller[1]) und seinen Schülern[2]), Fränkel[3]), Mitjukoff[4]) u. a. bewiesen haben. Auch einige andere, von Hammarsten mit den Mucinen zusammen als Glykoproteide bezeichnete Körper, das Glykoproteid der Weinbergschnecke und das Ichthulin, gehören hierher, ferner der Schleimstoff, der die Froscheier umhüllt[5]), die Hüllen der Eier von Sepia und Loligo[6]) und die Grundsubstanz der Gallertschwämme[6]); sie sind unter den Wirbellosen wahrscheinlich sehr weit verbreitet. Was nun die Natur dieses Kohlehydrats anlangt, so ist anfangs nur immer konstatiert worden, daß durch Kochen mit Säuren ein Körper abgespalten wurde, der Kupferoxyd bei alkalischer Reaktion reduzierte, also die Trommersche Probe oder eine ihrer Modifikationen gab. Später aber wurde bei genaueren Untersuchungen stets nach einem Osazon gefahndet und dies durch seinen Schmelzpunkt und seine Zusammensetzung mit dem Osazon eines der bekannten Mono- und Disaccharide zu identifizieren gesucht. Dabei stellte sich heraus, daß das schließlich aus den Mucinen — und eventuell anderen Eiweißen — zu isolierende Kohlehydrat nach dem Verhalten seines Osazons nur eine Hexose, wahrscheinlich die Dextrose, sein konnte. Eichholz[7]), Blumenthal[8]) und Mayer[9]) stellten das Glukosazon mit dem charakteristischen Schmelzpunkt von 202 bis 204° dar. Doch erst die Untersuchungen Friedrich Müllers[10]) haben den wahren Sachverhalt festgestellt: in dem Mucin ist ein Glukosamin enthalten, also ein stickstoffhaltiges Derivat der Dextrose. Da dies das gleiche Osazon liefert wie die nicht amidierte Hexose, bleiben die früheren Angaben zu Recht bestehen. Die Existenz dieses Glukosamins unter den Spaltungsprodukten der Mucine und Mucoide wurde seitdem außer von Müllers Schülern Weydemann, Seemann und Zängerle, von Zanetti, Fränkel und Jacewicz[11]), Steudel[12]), Panzer[13]), Leathes[14]) und Neuberg und

---

[1]) F. Müller, Schleim der Respirationsorgane, Sitzungsber. der Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg 1896, S. 53; 1898, S. 117; Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). (Diese Arbeit enthält eine vollständige Zusammenfassung der Arbeiten Müllers und seiner Schüler.) — [2]) H. Weydemann, Tierisches Gummi aus Eiweiß. Dissert. Marburg 1896; J. Seemann, Reduzierende Substanzen aus Hühnereiweiß. Dissert. Marburg 1898; Zängerle, Münch. medizin. Wochenschr. 1900, Nr. 13. — [3]) S. Fränkel, Spaltungsprodukte des Eiweiß bei der Verdauung, Monatsh. f. Chem. **19**, 747 (1898). — [4]) K. Mitjukoff, Dissert., Bern; Arch. f. Gynäkologie **49**, Heft 2, 1895. — [5]) F. N. Schulz und F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [6]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **1**, 252 (1901). — [7]) A. Eichholz, The Hydrolysis of Proteids, J. of Phys. **23**, 163 (1898). — [8]) F. Blumenthal u. P. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 274 (1899). — [9]) P. Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 6, S. 95. — [10]) l. c. — [11]) M. Jacewicz, Dissert. Petersburg (russisch). Nach Malys Jahresbericht für Tierchemie **26**, 8 (1896). — [12]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 223 (1901); **34**, 353 (1901). — [13]) T. Panzer, ibid. **28**, 363 (1899). — [14]) J. B. Leathes, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **43**, 245 (1899).

Heymann[1]) bestätigt; im Harn hatte Baisch[2]) schon früher eine Amidohexose aufgefunden. Müller und seine Schüler haben das Glukosamin so dargestellt, daß sie die Glukosamin enthaltende Lösung mit Benzoylchlorid und Natronlauge benzoylierten und das Reaktionsprodukt mit Salzsäure unter Druck verseiften. Steudel verkoppelte es mit Phenylcyanat und verwandelte den gebildeten Körper durch Kochen mit Essigsäure in das schwerlösliche Anhydrid. Neuberg und Heymann bedienten sich des Bromphenylhydrazins. Die genaue Konstitution des Glukosamins ist von E. Fischer und Leuchs[3]) festgestellt worden; es hat folgende Struktur:

$$\begin{array}{c} H\ \ H\ \ H \\ H_2OHC—C—C—C—CH(NH_2)COH \\ OH\ OH\ OH \end{array}$$

Es leitet sich also von der Dextrose ab. Nur die sterische Stellung der Aminogruppe ist noch unsicher. Es ist identisch mit dem von Ledderhose[4]) aus dem Chitin der Gliedertiere dargestellten Glukosamin. E. Fischer bezeichnet es als ein Mittelglied zwischen Kohlehydraten und Aminosäuren. Das Glukosamin ist durch Hefe nicht vergärbar und wird nach Fabian[5]), Fränkel und Offer[6]) und Cathcart[7]) von den oxydierenden und spaltenden Fermenten des Säugetierorganismus nicht oder schwer angegriffen, ein weiterer Beweis dafür, daß es nichts mit der Zuckerbildung aus Eiweiß zu tun hat. — Nur das Mucin aus Froschlaich enthält nach Schulz und Ditthorn statt des Glukosamins Galaktosamin.

Dieses Glukosamin ist nun aber nicht als solches in den Mucinen vorhanden, sondern in einer komplizierteren Form. Wenn man Mucin mit starken Säuren kocht, so wie zur Darstellung der Aminosäuren, so findet man kein, oder doch nur sehr wenig Kohlehydrat; es wird hierbei zerstört, anscheinend ganz in Humin oder Melanoidin verwandelt, wie dies Langstein[8]) gezeigt hat. Größere Mengen von Glukosamin erhielt Müller nur bei kurzem Kochen mit verdünnter Salzsäure, am meisten, wenn er drei bis fünf Stunden mit Salzsäure von 2,5 Proz. kochte. Dabei wird nun aber das Mucin nicht vollständig zerstört, sondern es werden nebenher nur Albumosen und Peptone gebildet, die die Darstellung des entstandenen Kohlehydrats sehr erschweren. Es steckt aber nicht mehr in einem solchen Pepton, da Steudel es durch Phosphorwolframsäure, Müller durch Eisenacetat und Gerbsäure von

---

[1]) C. Neuberg u. F. Heymann, Hofmeisters Beitr. II, 201 (1902). — [2]) K. Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 339 (1894). — [3]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 24 (1903). — [4]) G. Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 213 (1878). — [5]) R. Fabian, ibid. **27**, 167 (1899). — [6]) S. Fränkel und Offer, Zentralblatt f. Physiologie **13**, 489 (1899). — [7]) Pr. Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 423 (1903). — [8]) L. Langstein, ibid. **31**, 49 (1900).

den Peptonen und Albumosen befreien konnten. Seemann und Langstein[1]) fanden die größte Ausbeute, wenn sie das Eiweiß in Alkali zu einer Gallerte quellen ließen und dann erst mit Salzsäure spalteten. — Über das bei dieser Säurespaltung entstehende Produkt ist folgendes bekannt: Es reduziert, enthält aber keine freie $NH_2$-Gruppe, da es Steudel nicht gelang, es mit Phenylcyanat zu kuppeln, vielmehr war dazu vorheriges Erhitzen mit Schwefelsäure unter Druck erforderlich. Leathes hat daher angenommen, daß an dem Stickstoff ein zweites Kohlehydrat hafte, so wie Schmiedeberg[1]) die Atomverkettung in der Chondroitinschwefelsäure sich vorstellt; Neuberg und Heymann vermochten aber kein zweites Kohlehydrat darzustellen und bestreiten bestimmt die Richtigkeit der Leathesschen Ausführungen; auch Glukuronsäure vermochten sie mit Sicherheit auszuschließen. Sodann haben Ledderhose im Chitin, Müller im Mucin, Schmiedeberg[1]) in der Chondroitinschwefelsäure aus Chondromucoid stets Essigsäure in Verbindung mit dem Glukosamin gefunden. Müller fand, daß Acetylglukosamin mit Dimethylamido-p-benzaldehyd eine intensive Rotfärbung gibt, eine Reaktion, die Ehrlich für Mucin gefunden hatte, das durch Alkali gespalten war. Er hält es daher sehr wohl für möglich, daß der zunächst entstehende Körper ein acetyliertes Glukosamin ist. — Neben diesen reduzierenden sind aber auch wiederholt noch andere Körper aufgefunden worden, die sich durch die Molischsche Reaktion und ihr sonstiges Verhalten als Kohlehydrate erwiesen, aber nicht reduzierten, und die daher für Polysaccharide gehalten werden, aus denen erst bei weiterer Spaltung das reduzierende Kohlehydrat hervorgeht. Einen solchen Körper fand Löbisch im Sehnen-Mucoid, Hammarsten im Helikoproteid; er nennt ihn wegen seiner Linksdrehung Sinistrin. Fränkel gewann durch Pepsinverdauung und nachfolgende Behandlung mit Barythydrat das Albamin, das er für eine stickstoffhaltige Biose hält. Langstein[2]) fand durch sehr lange Pepsinverdauung von Eieralbumin einen Körper, dessen Analysen auf ein Dihexosamin stimmen, und der durch kurzes Kochen mit Salzsäure ein reduzierendes Kohlehydrat liefert. Hierher gehört auch das sog. tierische Gummi, das Landwehr durch Alkaliwirkung aus Mucin erhielt, und das Folin[3]), Müller und Weydemann nach Landwehrs Angaben darstellten, indem sie Mucin mit Kalilauge von 10 Proz. behandelten, im Papinschen Topf kochten oder mit Pepsin und Trypsin verdauten. Das tierische Gummi ist ein leichtes Pulver, das sich in Wasser und Alkohol von 70 Proz. löst. Es wird durch Phosphorwolframsäure und Bleiacetat und Ammoniak gefällt und scheint nach Müller das Kalksalz einer organischen Säure zu sein. Durch Diastase wird es nicht angegriffen, durch ganz kurzes Kochen aber entsteht daraus das Glukosamin in 50

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 28, 355 (1891). — [2]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. II, 229 (1902). — [3]) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 347 (1897).

bis 80 Proz. Ausbeute. Das tierische Gummi ist kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemenge von dem vermuteten Polysaccharid mit mehr oder weniger Mucinalbumosen, auch wohl Albuminaten.

Von Interesse ist die prozentische Zusammensetzung des „tierischen Gummis", das nach Weydemann nur 4 bis 5 Proz. Stickstoff enthält, zum Teil also weniger als das Glukosamin. Da der Kohlenstoffgehalt auch niedrig ist, ist die Annahme eines einfach amidierten Polysaccharids am wahrscheinlichsten. Zu demselben Schluß kommen Schulz und Ditthorn: da das Glykoproteid kaum mehr Stickstoff enthält als das daraus dargestellte Galaktosamin, so muß entweder noch ein zweiter stickstofffreier Körper vorhanden sein, oder es müßte die $NH_2$-Gruppe des Galaktosamins noch in anderer Weise in das Eiweiß eingefügt sein. Übrigens können sich hier die einzelnen Mucine natürlich sehr different verhalten.

Was die Menge des Glukosamins anlangt, so sind genaue Angaben kaum möglich, da das Glukosamin so sehr leicht zerstört wird. Die höchsten erhaltenen Werte sind 36,9 Proz. für das Mucin aus Trachealschleim (Müller), 34,9 Proz. für das Ovomucoid (Seemann), 30 Proz. für das Pseudomucin aus Ovarialcysten (Zängerle). Doch sind für das Pseudomucin auch sehr viel niedrigere Werte gefunden worden, 10 Proz. von Steudel, 2 Proz. von Pfannenstiel, 12,5 von Mitjukoff, so daß hier wohl verschiedene Körper vorliegen (Neuberg und Heymann). Schulz und Ditthorn fanden im Froschlaichmucin sehr viel Galaktosamin.

Genau wie die Mucine verhält sich das Eieralbumin. Nachdem vorher wiederholt Osazone oder reduzierende Substanzen in ihm nachgewiesen waren, gelang es Seemann und Langstein[1]), auch aus ihm Glukosamin darzustellen. Seemann fand 8,5 g Glukosamin in 100 g Albumin, Hofmeister[2]) sogar bis zu 15 Proz. Auch im Eieralbumin ist das Glukosamin nicht als solches vorhanden, da es sich nach Steudel zunächst nicht mit Phenylcyanat verbindet.

Es erhebt sich nun die Frage, ob man den Mucinen und ihren Verwandten eine Sonderstellung zuschreiben soll und sie und das Eieralbumin als Glykoproteide den eigentlichen Eiweißen gegenüberstellen soll, wie dies Hammarsten[3]) tut, oder ob das Glukosamin ein Spaltungsprodukt noch anderer, vielleicht aller Eiweiße ist. Die Angaben Pavys, daß sich aus allen tierischen Organen eine reduzierende Substanz, meist auch ein Osazon, gewinnen ließe, können, wie erwähnt, nichts beweisen, zumal sich allmählich herausgestellt hat, daß die Mucine und Mucoide im tierischen Organismus viel verbreiteter sind, als man früher geglaubt hatte. Im Hühnereiweiß z. B. fand Mörner[4]) sehr reichlich das Ovo-

[1]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [2]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 159 [S. 170] (1899); D. Kurajeff, ibid. **26**, 462 (1899). — [3]) O. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., 1899, S. 388. — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893).

mucoid, im Blutserum Zanetti[1]) ein ganz ähnliches Mucoid, ebenso Hammarsten[2]) in Ascitesflüssigkeiten, Mörner[3]) im Harn Körper, deren Mucinnatur allerdings von Langstein[4]) bestritten wird. Sie alle sind von den betreffenden Globulinen und Albuminen sehr schwer zu trennen, und die Angaben, bei denen aus wirklichen Eiweißen nur sehr geringe Mengen Zucker, gewöhnlich Osazone, erhalten wurden, können daher leicht auf Beimengungen von Mucoiden bezogen werden. Dahin gehören, abgesehen von älteren, die Angaben von Krawkow[5]), der durch eine geringe Reduktion und das Auffinden eines Osazons das Vorhandensein eines Kohlehydrats im Fibrin, im Serumalbumin, Serumglobulin, Laktalbumin und Erbseneiweiß, nicht aber im Kasein, Vitellin, Legumin und Leim feststellte; auch die Angaben K. Mörners[6]) über ein Kohlehydrat im Serumglobulin können nicht als beweisend angesehen werden. Ebensowenig haben Blumenthal und Mayer[7]) ihr Albumin aus Eigelb von Mucoid oder anderen Proteiden gereinigt. Eichholz[8]) vermißte nach Entfernung des Mucoids ein Kohlehydrat im Serumglobulin, Serumalbumin und Kasein.

Bei dem Serumalbumin hat Langstein[4]) den Versuch gemacht, dadurch zu einer Entscheidung zu gelangen, daß er dreimal nach Krieger umkristallisiertes Albumin aus Pferdeblut benutzte. Er hat denn auch im Prinzip dasselbe gefunden wie beim Eieralbumin; durch Alkalispaltung entsteht ein nicht reduzierender Körper, der intensive Furfurolreaktion gibt, und aus dem durch kurzes Kochen ein reduzierendes Kohlehydrat, anscheinend Glukosamin, entsteht. Daneben vermutet er eine Kohlehydratsäure. In Serumglobulin[9]) hat er Traubenzucker gefunden und außerdem eine amidierte Hexose, die nicht Glukosamin ist, vielleicht auch noch andere kohlehydratartige Körper. Aber im Serumalbumin sind nur 0,5 Proz., im Serumglobulin wenig mehr als 1 Proz. davon, und es ist daher in keiner Weise bewiesen, daß es sich nicht um Körper handelt, die nicht aus dem Eiweißmolekül entstehen, sondern dem Eiweiß beigemengt, vielleicht chemisch an das Eiweiß gebunden sind (vgl. Kap. V).

Wenn demnach der exakte Beweis für das Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe im Eiweiß außer bei dem Eieralbumin, den Mucinen und anderen Glykoproteiden noch nicht erbracht ist, so sprechen doch auch außer den besprochenen Befunden von Langstein, Krawkow und Fränkel noch eine Reihe anderer Tatsachen dafür, daß eine

[1]) C. U. Zanetti, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 31 (1897). — [2]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 203 (1891). — [3]) K. A. H. Mörner, Skandinavisches Arch. f. Physiol. **7**, 332 (1895). — [4]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. I, 259 (1901). — [5]) A. Krawkow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 281 (1897). — [6]) K. A. H. Mörner, Zentralbl. f. Physiol. **7**, Nr. 20, S. 561 (1893). — [7]) F. Blumenthal und P. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 274 (1899). — [8]) A. Eichholz, Journ. of Physiol. **23**, 163 (1898). — [9]) L. Langstein, Sitzungsber. der Wiener Akad. d. Wissensch., math.-nat. Kl., Abteil. 2b, **112**, Mai 1903.

Kohlehydratgruppe zum Aufbau der meisten Eiweißkörper gehört. Erstens geben die meisten Eiweißkörper die Reaktion von Molisch, diese aber ist (vgl. S. 4) eine Furfurolreaktion und gilt allgemein als beweisend für Kohlehydrate. Pick[1]) hat gezeigt, daß bei der Zerlegung des Eiweiß durch die Pepsinsalzsäure die Molischsche Reaktion sich in bestimmten Komplexen konzentriert. Er hat als solche eine Glykoalbumose unter den Deuteroalbumosen und ein Glykopepton, das „Pepton A", isoliert, die sich außer durch die Molischsche Reaktion durch einen hohen Sauerstoff-, niedrigen Kohlen- und Stickstoffgehalt auszeichnen. Die Glykoalbumose ist allerdings bisher nur aus Witte-Pepton dargestellt worden, das aus unbekanntem Ausgangsmaterial gewonnen ist, also Mucinalbumosen enthalten könnte. Ein Glykopepton hat aber auch Umber[2]) aus Serumalbumin und -globulin dargestellt.

Der zweite Grund ist schon S. 38 erwähnt. Addiert man die bekannten Spaltungsprodukte der am genauesten untersuchten Eiweißkörper, z. B. des Globins, unter Abzug des Wassers, so erhält man mehr Kohlenstoff und Stickstoff und weniger Sauerstoff als im Ausgangsmaterial. Es ist das Nächstliegende, daß in dem unaufgeschlossenen Rest ein oder mehrere Kohlehydrate stecken.

Die Mucine und das Eieralbumin sind also danach keine Glykoproteide, in dem Sinne, wie man von Nucleoproteiden redet, sondern sie enthalten nur eines der Spaltungsprodukte in größerer Menge oder in leichter zugänglicher Form als die anderen. Einigen Eiweißen, wie dem Kasein, dem Leim und dem Elastin, scheint es ganz zu fehlen, wie das ja auch bei anderen Komplexen, dem Glykokoll, dem Tyrosin usw., der Fall sein kann. Die Form dieses Kohlehydrats ist unbekannt. Sekundär entsteht aus ihm Glukosamin.

## Der Schwefelgehalt des Eiweiß.

Mit Ausnahme der auch sonst abweichend gebauten Protamine enthalten alle Eiweißkörper Schwefel, und es sind auch schon die schwefelhaltigen Spaltungsprodukte, das Cystin und Cystein und die $\alpha$-Thiomilchsäure, erwähnt worden. Außer ihnen sind gefunden: Äthylsulfid, das Abel[3]) im Harn, Drechsel[4]) bei der Säurespaltung fand, Methyl- und Äthylmerkaptan und Schwefelwasserstoff, die Sieber und Schoubenko[5]) bei der Kalischmelze, Rubner[5]) dabei und bei der Trockendestillation fanden. Auch bei der Fäulnis treten diese drei Produkte auf[5])[6])[7]).

---

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899); Hofmeisters Beitr. II, 481 (1902). — [2]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [3]) J. J. Abel, ibid. **20**, 253 (1895). — [4]) E. Drechsel, Zentralbl. f. Physiol. **10**, 529 (1896). — [5]) N. Sieber und G. Schoubenko, Arch. des Sciences biol. de St. Pétersbourg **1**, 314 (1892). — [6]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893). — [7]) E. u. H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, I, 648 (1879); E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 583 (1895).

Ferner beobachtete Dreehsel, daß dasjenige Material, aus dem er das Äthylsulfid gewinnen konnte, durch Phosphorwolframsäure fällbar, also eine Base war, und Müller und Seemann[1]) und Blum und Vaubel[2]) beschrieben ebenfalls eine schwefelhaltige Base unter den Spaltungsprodukten des Hühnereiweiß. Näheres über sie ist nicht bekannt. Von diesen Körpern muß das Cystin, die $\alpha$-Diamino-$\beta$-dithiodilaktylsäure, als primäres Spaltungsprodukt angesehen werden, da es von Mörner[3]), Embden[4]) und Patten[5]) bei der Säurespaltung und der Trypsinverdauung in reichlicher Menge gefunden worden ist. Das Cystein entsteht nach Patten sekundär aus ihm. Auch neben der $\alpha$-Thiomilchsäure glaubt Friedmann[6]) deren Disulfid gefunden zu haben. Der Schwefelwasserstoff und die Merkaptane lassen sich direkt von ihm ableiten, schwerer schon das Äthylsulfid. Die Beziehungen der von Friedmann gefundenen $\alpha$-Thiomilchsäure zum Cystin sind noch unsicher. Die Ausführungen Baumanns[7]) gehen von der älteren Formel des Cysteins als $\alpha$-Amino-$\alpha$-thiomilchsäure aus und kommen daher nicht mehr in Betracht. Konstant und in überwiegender Menge ist durch Mörner das Cystin gefunden worden, daneben treten die Thiomilchsäure und die Dreehselsche Base ganz in den Hintergrund.

Das Cystin hat die von Baumann[8]), Sehulz[9]) und Suter[10]) studierte Eigenschaft, daß es beim Kochen mit Natronlauge einen Teil seines Schwefels als Schwefelwasserstoff abspaltet, und die Eiweißkörper verhalten sich gerade so. Bei ihnen führt man die Reaktion in der Regel so aus, daß man sie mit Natronlauge und Bleiacetat kocht: es entsteht, durch Bildung von Schwefelblei, ein schwacher Niederschlag oder zum mindesten eine Dunkelfärbung. Diese Abspaltung erfolgt, wie besonders Schulz und Suter gezeigt haben, aber nicht auf einmal, sondern sehr langsam; es ist ein neun- bis zehnstündiges Kochen erforderlich, um das Maximum der Abspaltung zu erreichen. Hierbei ist nun eine Oxydation des Schwefelwasserstoffs möglich; Schulz hat seine quantitativen Bestimmungen daher in einer Leuchtgasatmosphäre ausgeführt und das Blei durch Zink ersetzt. Noch komplizierter als beim Cystin liegen die Verhältnisse bei dem Eiweiß selbst, da die Natronlauge erst das Cystin aus dem Eiweiß abspalten muß, ehe sie es weiter verwandelt. Man hat früher besonderen Wert darauf gelegt, daß die Eiweißkörper zwei verschieden gebundene Schwefelatome enthalten müßten, das eine in Form des Schwefelwasserstoffs, das andere in nicht

---

[1]) J. Seemann, Dissertation, Marburg 1898. — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **57**, 365 (1898). — [3]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899); **34**, 207 (1901). — [4]) G. Embden, ibid. **32**, 94 (1900). — [5]) F. A. Patten, ibid. **39**, 350 (1903). — [6]) E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge **3**, 184 (1902); **4**, 486 (1903). — [7]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 583 (1895). — [8]) Derselbe, ibid. **8**, 299 (1884). — [9]) F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [10]) F. Suter, ibid. **20**, 564 (1895).

abspaltbarer, vielleicht höher oxydierter Form. Da aber das symmetrisch gebaute Cystin und das Cystein, das ja nur ein Schwefelatom enthält, dieselbe Eigenschaft zeigen, und da Mörner das Cystin in genügender Menge gefunden hat, um damit den gesamten oder den größten Teil des Eiweißschwefels zu decken, ist diese ganze Betrachtungsweise hinfällig. Nur hat sie Mörner noch benutzt, um aus dem leicht abspaltbaren Schwefel die tatsächlich vorhandene Cystinmenge zu berechnen und daraus zu schließen, ob der betreffende Eiweißkörper nur Cystin enthalte, oder ob man bei ihm noch ein weiteres schwefelhaltiges Spaltungsprodukt annehmen müsse. Er kommt zu der Anschauung, daß das Keratin des Rinderhorns und der Haare, das Serumalbumin und Serumglobulin nur Cystin enthielten, während die Schalenhaut des Hühnereies, Eieralbumin und Fibrinogen noch weiteren Schwefel neben dem Cystin enthalten müßten. Doch ist diese Berechnung unsicher. Daß wir die Verhältnisse noch gar nicht übersehen, zeigen auch folgende Beobachtungen: Nach Maly[1]), Löw[2]) und Bernert[3]) gibt die Oxyprotsulfonsäure, die durch Oxydation des Eiweiß mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung entsteht (s. Kap. IV), direkt die Schwefelbleireaktion nicht mehr, enthält aber noch die Gesamtmenge des Schwefels und spaltet auch nach Schulz[4]) bei verhinderter Oxydation noch Schwefelwasserstoff ab. Entsprechend verhalten sich nach Hofmeister[5]) die Jodeiweiße, nach Harnack[6]) die Salze des denaturierten Eiweiß mit vielen Schwermetallen. Auch bei der langsamen Spaltung durch verdünnte Alkalien kommt es früh zu einer partiellen Schwefelabspaltung[7]). Die Autoren nehmen eine partielle Oxydation an, doch sind wohl noch andere Erklärungen möglich. Andererseits läßt sich nach Pick[8]) bei den aus dem cystinhaltigen Fibrin entstandenen primären Albumosen der gesamte Schwefel als Schwefelwasserstoff abspalten, wonach er nicht in Form des Cystins vorhanden sein könnte. Endlich berichtet Mörner[9]) vom Glutin, daß der nicht abspaltbare Schwefel nicht einmal durch Königswasser zu Schwefelsäure oxydiert wird.

In der folgenden Tabelle sind von den wichtigsten untersuchten Eiweißkörpern der Schwefelgehalt und die schwefelhaltigen Spaltungsprodukte angegeben.

---

[1]) R. Maly, Monatshefte f. Chemie **6**, 107 (1885); **9**, 258 (1888). — [2]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2] **5**, 433 (1872); **31**, 129 (1885). — [3]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [4]) F. N. Schulz, ibid. **29**, 86 (1899). — [5]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 159 (1897). — [6]) E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 1938 (1898). — [7]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Medizin 1848, S. 285 u. 323. — [8]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [9]) C. T. Mörner, ibid. **28**, 471 (1899).

| | Schwefel Proz. | Cystin Proz. | Andere Spaltungsprodukte |
|---|---|---|---|
| Haare, Mensch | 4,95 bis 5,34[4]) | 13,92[1]) | α-Thiomilchsäure[19]) |
| Haare, Tiere | 2,52[3]) bis 4,35[4]) | — | — |
| Federn, Gans | 2,59 bis 3,16[4]) | — | α-Thiomilchsäure[19]) |
| Hornspäne | 3,39[1]) | 6,8[1]) | α-Thiomilchsäure[19]) |
| Wolle | — | — | α-Thiomilchsäure[19]) |
| Hufe | 3,5[4]) | — | — |
| Eischale, Hühnerei | 4,25[7]) | 7,62[1]) | — |
| Gorgonin | 2,32[18]) | — | — |
| Neurokeratin | 2,93[17]) | — | — |
| Serumalbumin, Pferd, krist. | 1,89[2]) | 2,53[1]) | Äthylsulfid[1]) |
| Serumalbumin, Mensch | 2,31[5]) | — | — |
| Serumglobulin, Pferd | 1,38[2]) | 1,51[1]) | — |
| Eieralbumin | 1,18[2]) | 0,29[1]) | — |
| Fibrinogen | 1,25[8]) | 1,17[1]) | — |
| Myosin | 1,26[10]) | — | — |
| Kasein | 0,758[9]) | Spuren[1]) | — |
| Globin | 0,42[2]) | 0,31[20]) | — |
| Edestin | 0,884[6]) | 0,25[20]) | — |
| Exzelsin | 1,088[6]) | — | — |
| Legumin | 0,385[6]) | — | — |
| Vignin | 0,426[6]) | — | — |
| Amandin | 0,429[6]) | — | — |
| Gliadin | 1,027[6]) | — | — |
| Zein | 0,6[6]) | — | — |
| Mucin (Speicheldrüsen) | 0,843[12]) | — | — |
| Mucin (Schnecken) | 1,71 bis 1,6[11]) | — | — |
| Glutin | 0,25[13]) | — | — |
| Elastin | 0,55[14]) | — | — |
| Spongin | 0,73[15]) | — | — |
| Amyloid | 1,56[16]) | — | — |

[1]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [2]) F. N. Schulz, ibid. **29**, 86 (1899). — [3]) F. Suter, ibid. **20**, 564 (1895). — [4]) P. Mohr, ibid. **20**, 403 (1894). — [5]) K. V. Starke, Malys Jahresber. f. Tierchemie **11**, 17 (1881). — [6]) T. B. Osborne, Chem. Zentralbl. 1902, I, S. 502. — [7]) V. Lindwall, Malys Jahresber. f. Tierchemie **11**, 38 (1881). — [8]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896). — [9]) Derselbe, ibid. **9**, 273 (1885). — [10]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 358 (1889). — [11]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885). — [12]) Derselbe, Ges. d. Wissensch. zu Upsala, 15. Juni 1893. — [13]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1898). — [14]) Ebbe Bergh, ibid. **25**, 337 (1898). — [15]) E. Harnack, ibid. **24**, 412 (1898). — [16]) A. Tschermak, ibid. **20**, 343 (1894). — [17]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **26**, 291 (1890). — [18]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 60 (1903). — [19]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1902). — [20]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 499 (1903).

Schwefelfrei sind die Protamine und nach Nencki[1]) ein von ihm als Mykoproteid bezeichnetes, aus Milzbrandbazillen isoliertes Eiweiß. Beim Fibroin und Konchiolin fehlen Angaben über den Schwefelgehalt.

Bei der Zerlegung des Eiweiß durch Pepsinsalzsäure konzentriert sich das Cystin in bestimmten Komplexen: Proto- und Heteroalbumose enthalten bleischwärzenden Schwefel[2]), und in besonders reichlicher Menge enthält ihn eine der Deuteroalbumosen, die Pick[3]) daher als Thioalbumose bezeichnet. Die Peptone sind schwefelfrei.

---

[1]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2605 (1884); Derselbe und F. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. [2] **20**, 443 (1879). — [2]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [3]) Derselbe, Hofmeisters Beitr. 11, 481 (1902).

Kapitel IV.

# Albumosen und Peptone.

Wenn die in der Natur vorkommenden Eiweißkörper durch irgendwelche Eingriffe gespalten werden, so zerfallen sie zunächst in die Albumosen und Peptone. Diese sind selbst noch Eiweißkörper im weiteren Sinne; denn sie besitzen dieselbe chemische Struktur und zerfallen in dieselben Bruchstücke. Sie geben daher auch die chemischen Reaktionen der Eiweißkörper, die Farbenreaktionen, vor allem die Biuretreaktion, und die Fällungen mit Säuren und Basen. Doch sind die Albumosen und ihre Salze viel löslicher, so daß sie, je weiter sie sich von den Eiweißkörpern entfernen, desto schwerer gefällt werden und eine Anzahl von Reaktionen teils nicht mehr, teils nur unter besonderen Bedingungen zeigen. Dagegen fehlen ihnen die physikalischen Eigenschaften des Eiweiß, diejenigen, die auf seiner Molekulargröße und seinen „kolloidalen" Eigenschaften beruhen. Man hat sie daher von jeher mit den Dextrinen, Di- und Monosacchariden in Parallele gestellt, die aus den kolloidalen Kohlehydraten entstehen.

Der Übergang von den nativen Eiweißkörpern zu den Aminosäuren ist nun ein sehr allmählicher und erfolgt über eine große Reihe von Zwischenstufen. Da er noch nirgends völlig aufgeklärt ist und aus der sehr großen Zahl der existierenden Körper nur wenige als chemische Individuen erkannt sind, ist die Einteilung zurzeit schwierig und willkürlich. Früher nannte man alle diese Körper Peptone. Die heute geltende Einteilung stammt von Kühne[1]): Er nennt Peptone diejenigen Eiweißkörper, die überhaupt nicht ausgesalzen werden können; sie geben die Fällungsreaktionen nur noch zum Teil, von den Farbenreaktionen ausnahmslos die Biuretreaktion, die übrigen nur sehr teilweise. Dagegen werden alle diejenigen löslichen Spaltungsprodukte des Eiweiß, die nicht mehr koaguliert werden können, aber durch irgend welche Salze (am

[1]) W. Kühne, Verh. des Naturhistor.-medizin. Vereins zu Heidelberg, N. F. III, 286 (1885); Pollitzer, ibid. III, 293 (1885); S. Wenz, Zeitschr. f. Biolog. 22, 1 (1886); W. Kühne und R. H. Chittenden, ibid. 20, 11 (1884).

wirksamsten sind Ammonsulfat und Zinksulfat bei saurer Reaktion) ausgesalzen werden können, als Albumosen bezeichnet. Sie werden wieder eingeteilt in primäre Albumosen, die dem Eiweiß zum Teil noch recht nahe stehen, und in Deuteroalbumosen, deren Abgrenzung gegen die Peptone ziemlich willkürlich ist. An die Peptone schließen sich neuerdings die Peptide an, die auch noch aus zwei oder mehreren Aminosäuren in der gleichen Weise aufgebaut sind, wie es im Eiweiß der Fall ist, die also im chemischen Sinne ganz zweifellos zu den Eiweißkörpern gehören. Eine Reihe von Di- und Polypeptiden sind von E. Fischer und seinen Schülern synthetisch dargestellt worden (s. Kap. III). Eine Grenze zwischen den Peptiden und Peptonen ist nicht zu ziehen. Am bequemsten, wenn auch willkürlich, wäre es augenblicklich, die Biuretreaktion zur Unterscheidung zu benutzen. Die Peptide werden von Hofmeister[1]) Peptoide genannt.

Die Albumosen sind in trockenem Zustande weiße, staubende, nicht kristallinisch gewonnene Pulver. Mit Ausnahme der Heteroalbumosen sind sie in Wasser leicht löslich, noch löslicher viele ihrer Salze. Durch Alkohol werden alle, aber bei sehr verschiedener Konzentration, gefällt. Die Biuretreaktion geben die Albumosen mit einer roten, ins Violette spielenden Farbe. Ebenso geben alle die Xanthoproteinreaktion. Die anderen Farbenreaktionen richten sich nach den Komplexen, die in den einzelnen Körpern enthalten sind.

Die Fällungsreaktionen der Albumosen sind nach den verschiedenen Untersuchungen von Kühne[2]), Neumeister[3]) und der Hofmeisterschen Schule[4]) die folgenden: Die Albumosen werden durch Eisenchlorid, neutrales und basisches essigsaures Blei, Quecksilberchlorid, Platinchlorid und andere Metallsalze gefällt, die Niederschläge sind aber im Überschusse der Fällungsmittel mehr oder weniger leicht löslich. Kupfersulfat und das empfindlichere Kupferacetat fällen nur die primären, nicht die Deuteroalbumosen, dienen daher zu ihrer Trennung.

Die Ferrocyanwasserstoffsäure, gewöhnlich in der Form von Essigsäure plus Ferrocyankalium, fällt alle Albumosen; doch kann die Anwesenheit von Pepton die Reaktion stören. Der Niederschlag verschwindet beim Erhitzen und kehrt in der Kälte wieder. Durch Salpetersäure werden die primären Albumosen auch in salzarmer Lösung, die Deuteroalbumosen nur bei Gegenwart von Kochsalz, die niedrigsten schließlich nur in mit Kochsalz gesättigter Lösung gefällt. Der Niederschlag ist im Überschusse der Salpetersäure, besonders aber beim Erwärmen, löslich, und kehrt beim Abkühlen wieder; diese letztere

[1]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiologie v. Asher-Spiro I, **1**, 759 (1902). — [2]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884). — [3]) R. Neumeister, Über die Reaktionen der Albumosen und Peptone, ibid. **26**, 324 (1890). — [4]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897); E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899).

Reaktion bezeichnete Kühne als die eigentlich charakteristische Albumosenreaktion; doch wird dieselbe auch von den Histonen gegeben (s. dort).

Durch die Alkaloidreagentien Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure, Trichloressigsäure, Metaphosphorsäure werden die Albumosen sämtlich gefällt, doch ist der Gerbsäureniederschlag der Protalbumose im Überschusse löslich; ein Teil der Niederschläge ist in der Wärme löslich und kehrt beim Erkalten wieder, ein Teil bleibt auch in der Wärme bestehen. Auch Jodquecksilberjodkalium, Jodwismutjodkalium und Jodjodkalium mit Salzsäure fällen die Albumosen, doch sind die Fällungen der Deuteroalbumosen zum Teil im Überschusse von Salzsäure leicht löslich. Endlich hat Bang[1]) in dem Gemenge der Albumosen auch Stoffe gefunden, die durch die Alkaloidreagentien bei neutraler Reaktion und durch Alkalien gefällt werden, also überwiegend basischer Natur sind. Unter dem Namen Akroalbumose beschreiben Kühne[2]) und Folin[3]) eine saure, durch Essigsäure fällbare Albumose, die in Wittes Pepton gelegentlich vorkommt und ihren Löslichkeitsverhältnissen nach zu den primären Albumosen gehört. Die Albumosen sind linksdrehend, doch liegen an reinen Präparaten noch keine Bestimmungen vor.

Die primären, aber nicht die Deuteroalbumosen, geben nach Kossel[4]) wie native Eiweißkörper mit Protaminen und Histonen Niederschläge. Umgekehrt sah Kutscher[5]) Niederschläge, wenn er die Natronsalze von sauren Eiweißkörpern, Globulin, Myosin, Syntonin usw. in eine Deuteroalbumose fallen ließ, wie er glaubt, infolge Bildung von schwer löslichen, globulinsauren Deuteroalbumosen; doch kann auch eine Verdrängungserscheinung vorliegen, indem die Deuteroalbumose den als solchen ja schwer löslichen Globulinen das Natrium entzieht. — Acetylprodukte der Albumosen hat Schrötter[6]) dargestellt.

Die Peptone sind nach Siegfried[7]) und seinen Schülern[8]) farblose, trockene Pulver. Sie sind in Wasser ungemein löslich, auch in Eisessig, allen Salzlösungen, zum Teil löslich in 96prozentigem Alkohol, unlöslich in allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Sie geben alle noch in großer Verdünnung eine sehr intensive, rein rote Biuretreaktion, außerdem alle die Xanthoproteinreaktion, die anderen Farbenreaktionen sind verschieden. Sie sind schwefelfrei. Die Schwermetalle bewirken keine Fällungen; von den Alkaloidreagentien geben

---

[1]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 463 (1899). — [2]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **30**, 221 (1894). — [3]) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 152 (1898). — [4]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896). — [5]) F. Kutscher, ibid. **23**, 115 (1897). — [6]) H. Schrötter, Monatsh. f. Chem. **14**, 612 (1893). — [7]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902). — [8]) F. Müller, ibid. **38**, 265 (1903); C. Borkel, ibid. **38**, 289 (1903); T. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903); P. Mühle, Amphopepton, Dissertation, Leipzig 1901.

Phosphorwolframsäure und Pikrinsäure in konzentrierter Lösung eine Fällung, die sich beim Erwärmen löst, beim Erkalten zurückkehrt. Gerbsäure erzeugt in konzentrierten Lösungen eine Fällung, die sich in Essigsäure löst. Jodquecksilber-, Jodwismut-, Jodjodwasserstoff- und Trichloressigsäure[1]) fällen in wässeriger Lösung nicht, wohl aber nach Kühne[1]), Cohnheim und Krieger[2]) und Pick[3]) in konzentrierter Chlorcalcium-[2]), Calciumnitrat-[2]) und Ammonsulfatlösung[1])[3]). Queeksilberchlorid gibt eine ganz schwache Trübung. Ferrocyanwasserstoff- und Metaphosphorsäure fällen nicht, ebensowenig Salpetersäure, auch nicht in salzgesättigter Lösung. Die Peptone sind linksdrehend; ihre Drehungen sind von Siegfried gemessen worden. Alle untersuchten Albumosen und Peptone werden nach Cohnheim[4]) von Erepsin gespalten.

Wie die komplizierteren Eiweißkörper können die Albumosen und Peptone Salze sowohl mit Säuren, wie mit Basen bilden, die sich in bezug auf die hydrolytische Dissoziation usw. wie die anderen Eiweißsalze verhalten. Die Chloride sind wegen ihres Vorkommens bei der Magenverdauung oft untersucht worden, von Paal[5]), Sjöqvist[6]), Cohnheim[7]), Bugarszky und Liebermann[8]), Cohnheim und Krieger[9]) und v. Rhorer[10]). Doch hat nur Erb[11]) mit einer reinen, der Heteroalbumose, gearbeitet. Bei den reinen, von Siegfried[12]) dargestellten Peptonen überwiegt der Säurecharakter, das Kyrin von Siegfried[13]) ist anderseits eine ausgesprochene Base. Sie sind noch vielsäurig und vielbasisch: die Heteroalbumose ist nach Erb[11]) mindestens 23säurig; Siegfrieds Peptone sind zwar, auf die einfache Formel berechnet, einbasisch, die Resultate der Säurespaltung ergeben aber, daß die Formel vervielfacht werden muß.

Die Albumosen haben ein kleineres Molekulargewicht als die echten Eiweißkörper, aber immer noch ein sehr hohes; für die primären Albumosen berechnet sich aus den Analysenzahlen ein Mindestgewicht von 2600, das schon wegen des Cystins, das zwei Atome Schwefel enthält, vermutlich zu verdoppeln ist. Im Gegensatz zum nativen Eiweiß können sie daher durch Pergament diffundieren, aber recht langsam, die einzelnen

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biolog. **29**, 320 (1892). — [2]) O. Cohnheim u. H. Krieger, ibid. **40**, 95 (1900). — [3]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897). — [4]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [5]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, I, 1202 (1892); ibid. **27**, II, 1827 (1894). — [6]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. V, 277 (1894). — [7]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biolog. **33**, 489 (1896). — [8]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [9]) O. Cohnheim u. H. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900). — [10]) L. v. Rhorer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 368 (1902). — [11]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [12]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 335 (1899); **35**, 164 (1902); **38**, 259 (1903). — [13]) Derselbe, Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wissenschaften zu Leipzig, math.-phys. Kl., 1903, S. 63.

Albumosen sehr verschieden schnell[1]). Die Peptone haben ein viel kleineres Molekulargewicht, wenn auch Siegfried die anfangs von ihm angenommene Zahl von 273 für Antipepton[2]) jedenfalls für zu niedrig hält[3]); Pepsinpepton diffundiert nach Kühne[1]) nur halb so langsam wie Traubenzucker.

Noch nicht entschieden ist die Frage, ob aus den verschiedenen Eiweißkörpern verschiedene Albumosen und Peptone hervorgehen, oder ob gleiche Albumosen und Peptone durch ihr verschiedenes Zusammentreten die Verschiedenheit der einzelnen Eiweißkörper bedingen. Aber es spricht wohl mehr dafür, daß die Albumosen und Peptone ebensowenig spezifisch sind wie die Aminosäuren. Denn mit Ausnahme vom Kasein[4]), vielleicht auch noch vom Globin[5]), denen die Heteroalbumose fehlt, sind bei der Verdauung von allen untersuchten Eiweißkörpern die gleichen Albumosen, aber allerdings in sehr verschiedener Menge, gefunden worden. Zur Untersuchung der Albumosen hat meist das „Peptonum siccum" von F. Witte in Rostock gedient, das zum größten Teil aus Albumosen besteht. Es wird angeblich durch Verdauung von Fibrin mit künstlichem Magensaft gewonnen, indessen ist über Ausgangsmaterial und Darstellung nichts Näheres bekannt[6]). Die ersten Angaben von Kühne[7]), sowie die Arbeiten von Pick[8]) beziehen sich auf die Albumosen des Witteschen Peptons, Siegfried stellte seine Peptone direkt aus Fibrin her. Die Albumosen der einzelnen Eiweiße werden je nach der Herkunft aus Globulin, Vitellin, Myosin, Gelatine, Fibrin usw. als Globulosen, Vitellosen, Myosinosen, Gelatosen, Fibrinosen bezeichnet; Albumosen würden danach nur die Spaltungsprodukte des Eier- oder Serumalbumins heißen, doch wird der Name allgemein auch auf die Produkte der anderen Eiweißkörper ausgedehnt. Chittenden hat dafür den besonders im Englischen viel gebrauchten Namen Proteosen eingeführt.

## I. Die Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung.

Die durch andere Prozesse gebildeten Albumosen und Peptone sind selten untersucht worden, desto häufiger und eingehender dagegen die durch die Pepsin- und Trypsinverdauung entstehenden Körper. Da von diesen aber für die Trypsinverdauung die Albumosen und Peptone nur — ganz oder teilweise — Durchgangsprodukte zu einfacheren Verbindungen sind, kommt im wesentlichen die Pepsinverdauung in

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. 29, 1 (1892). — [2]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 164 (1902). — [3]) C. Borkel, ibid. 38, 294 (1903). — [4]) F. Alexander, ibid. 25, 411 (1898). — [5]) F. N. Schulz, ibid. 24, 449 (1898). — [6]) M. Siegfried, ibid. 35, 179 (1902). — [7]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. 20, 11 (1884). — [8]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 246 (1897); 28, 219 (1899); Hofmeisters Beiträge II, 481 (1902).

Betracht. Die ersten, die sie untersuchten, waren Meißner[1]) und Brücke[2]). Ihnen folgte Kühne[3]) mit seinen Schülern[4]), vor allem Neumeister[5]). Kühnes Arbeiten beherrschten auf lange die Eiweißchemie und haben die Lehre von den Albumosen erst begründet. Denn er zeigte, daß die Eiweißkörper durch Pepsinsalzsäure stufenweise abgebaut werden. Zunächst entsteht Acidalbumin, dann die primären Albumosen, Proto- und Heteroalbumosen, die durch Chlornatrium aussalzbar sind; aus ihnen entstehen die Deuteroalbumosen, die nur durch Ammonsulfat gefällt werden, daraus schließlich die Peptone. Eine außerordentliche Erweiterung und Modifikation erfuhr die Kühnesche Lehre durch die Arbeiten der Hofmeisterschen Schule[6]). Sie bedienten sich zur Trennung der einzelnen Albumosen und Peptone nicht verschiedener Salze, wie Kühne, sondern verwendeten die fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat und Zinksulfat und mit Alkohol verschiedener Konzentration; die Peptone fällten sie mit Jodjodkalium in ammonsulfatgesättigter Lösung. Sie führten dadurch etwas Neues ein, daß sie zuerst systematisch durch die Beobachtung der Farbenreaktionen die Existenz oder Abwesenheit der betreffenden, die Reaktion gebenden Gruppen in den einzelnen Spaltungsprodukten festzustellen suchten. Es stellte sich dabei heraus, daß hier erhebliche Verschiedenheiten bestehen, daß also den Differenzen in der Fällbarkeit auch wirklich bedeutende Unterschiede im chemischen Aufbau entsprechen. Die Ergebnisse der drei Arbeiten von Pick faßt Hofmeister[7]) in nebenstehender, durch Hinzufügung der Peptone etwas erweiterter Tabelle zusammen. Die Angaben beziehen sich auf die Albumosen aus Wittes Pepton.

Von diesen Albumosen bieten nur die Proto- und die Heteroalbumose, vielleicht noch die Gluko- und die Thioalbumose einige Gewähr der Reinheit, die anderen sind jedenfalls Gemenge. Aber auch für die ersteren ist, wie Pick betont, die Reindarstellung außer durch die wenig differenten Löslichkeitsverhältnisse dadurch außerordentlich

---

[1]) G. Meißner, Zeitschr. f. ration. Medizin, 3. R., **7**, 1 (1859); **8**, 280 (1860); **10**, 1 (1861); **12**, 46 (1861); **14**, 78 (1862); **14**, 303 (1862). — [2]) E. Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl., **37**, 131 (1859). — [3]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins (N. F.) III, 286 (1885); Derselbe u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883); Dieselben, ibid. **20**, 11 (1884); **22**, 423 (1885); W. Kühne, ibid. **29**, 1 (1892); **29**, 308 (1892). — [4]) S. Wenz, ibid. **22**, 1 (1886); R. H. Chittenden and R. Goodwin, Journ. of Physiol. **12**, 34 (1891). — [5]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **23**, 381 (1887); **24**, 267 (1888); **26**, 324 (1890); Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., S. 228 ff. (1897). — [6]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897); F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898); E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899); Derselbe, ibid. **28**, 132 (1899); Fr. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898); E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899); Derselbe, Hofmeisters Beiträge II, 481 (1902); E. Zunz, ibid. II, 435 (1902). — [7]) F. Hofmeister, Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiol. I, **1**, 759 (1902), Tab. S. 781.

| Fraktionen | Fällungsgrenzen für Ammonsulfat in Sättigungsprozenten | Albumosen | Löslichkeit in verd. Alkohol | Zusammensetzung Proz. C | H | N | S | O | Biuretreaktion | Millons Reaktion | Xanthoprotein-R. | Indol-(Skatol-)entwickelung bei der Kalischmelze | Furfurol-(Kohlehydrat-)reaktionen | Schwefelbleireaktion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hetero-Protalbumosenfraktion | 24—42 | Heteroalbumose . | unl. in 32% | 55,12 | 6,61 | 17,98 | 1,22 | 19,07 | pos. | s. schw. | pos. | s. schw. | fehlt | pos. |
| | | Protalbumose . . | l. in 80% | 55,64 | 6,80 | 17,66 | 1,21 | 18,69 | „ | stark | „ | s. stark | „ | „ |
| Deuteroalbumosen A | 54—62 | Thioalbumose . . | unl. in 60—70% | 48,96 | 6,90 | 16,02 | 2,97 | 25,15 | pos. | pos. | pos. | pos. | fehlt | s. stark |
| | | S-arme A-Albumose . . . . | l. in 70% | 53,11 | 7,16 | 17,86 | 0,8 | 21,07 | „ | „ | „ | „ | „ | pos. |
| Deuteroalbumosen B | 70—95 | B I-Albumose . | unl. in 35% | — | — | 16,94 | — | — | pos. | pos. | pos. | — | fehlt | pos. |
| | | Glukoalbumose (B II-Alb.) . . . | unl. in 60—70% | 48,72 | 7,03 | 13,76 | 30,49 | | „ | „ | „ | schwach | s. stark | „ |
| | | B III $\alpha$-Albumose | l. in 80% | 43,98 | 6,91 | 14,25 | 1,63 | 33,23 | „ | „ | „ | stark | fehlt | fehlt |
| | | B III $\beta$-Albumose | l. in 80% | 52,32 | 7,32 | 15,36 | 1,21 | 23,79 | „ | „ | „ | „ | „ | „ |
| | | Peptomelanin . | l. in 80—90% | 60,70 | 6,68 | 11,46 | 21,16 | | fehlt | fehlt | ? | „ | „ | „ |
| Deuteroalbumosen C | 100%+Säure | C-Albumose . . . | l. in 67—80% | 34,52 | 5,85 | 17,24 | 42,89 | | pos. | fehlt o. Sp. | s. stark | fehlt o. Sp. | fehlt | fehlt |
| | | (Fibrin) . . . . | | 52,68 | 6,83 | 16,91 | 1,10 | 22,48) | | | | | | |
| Peptone | n. aussalzbar | Pepton A . . . . | unl. in 96% | | | | | | pos. | fehlt o. Sp. | pos. | fehlt | stark | fehlt |
| | n. aussalzbar | Pepton B . . . . | l. in 96% | | | | | | pos. | pos. | pos. | — | fehlt | fehlt |

erschwert, daß die einzelnen Albumosen, die ja alle Säuren und Basen sind, sich miteinander zu salzartigen Verbindungen vereinigen, die sich gegenseitig in Lösung halten und die andere Löslichkeitsverhältnisse haben können wie ihre Bestandteile. Ein Blick aber auf die Tabelle lehrt, daß schon die bisher isolierten Albumosen die größten Verschiedenheiten darbieten, sowohl in bezug auf die prozentische Zusammensetzung, als auch hinsichtlich der Spaltungsprodukte. Hiervon ergibt sich ein Teil aus den Reaktionen. Außerdem ist folgendes bekannt:

Nach Pick[1]) enthält die Protalbumose Tyrosin und Tryptophan, wenig Leucin, dagegen kein Glykokoll, die Heteroalbumose Phenylalanin und Glykokoll, viel Leucin, dagegen kein Tyrosin und Tryptophan. Nach Hart[2]) liefern bei der Säurespaltung in Gewichtsprozenten:

| | Ammoniak | Lysin | Histidin | Arginin |
|---|---|---|---|---|
| Heteroalbumose . . . | 0,97 | 7,03 | 0,37 | 8,52 |
| Protalbumose . . . . | 0,76 | 3,08 | 3,35 | 4,55 |

Durch Trypsin[1]) und Erepsin[3]) wird bei der Protalbumose die Biuretreaktion sehr schnell zerstört, bei der Heteroalbumose durch Trypsin nicht, durch Erepsin auch in vier Wochen noch nicht ganz. Spaltbarkeit und Aufbau stimmen auch hier gut überein; wendet man die S. 66 diskutierte Bezeichnung an, so gehört die Heteroalbumose, und mit ihr vielleicht die Deuteroalbumose C, zur Antigruppe, die Protalbumose zur Hemigruppe. Eine selbständige Gruppe ist die kohlehydratreiche, die Glukoalbumose und Pepton A.

Mit diesen großen Differenzen erledigen sich die älteren Versuche, für das Gemenge der Deuteroalbumosen oder der Albumosen überhaupt die prozentische Zusammensetzung zu ermitteln. Die zahlreichen Analysen von Kühne und Chittenden[4]), Kossel[5]), Herth[6]), Thierfelder[7]) u. v. a. haben immer Zahlen ergeben, die dem Eiweiß mehr oder weniger nahe stehen, aber, wie es bei solchen Gemengen natürlich ist, ganz regellos schwanken. Ebenso haben die Untersuchungen von Haslam[8]), Goto[9]) und Levene[10]) nur ergeben, daß in dem Gemenge der Albumosen die Spaltungsprodukte etwa in gleicher Konzentration vorhanden sind wie im Eiweiß.

Die Reihenfolge, in der die einzelnen Albumosen und Peptone ent-

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [2]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [3]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [4]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884); **22**, 423 (1885). — [5]) A. Kossel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **13**, 309 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 58 (1879). — [6]) R. Herth, ibid. **1**, 277 (1877). — [7]) H. Thierfelder, ibid. **10**, 577 (1886). — [8]) H. C. Haslam, ibid. **32**, 54 (1900). — [9]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1902). — [10]) P. A. Levene, ibid. **37**, 81 (1902).

stehen, und ihr Zusammenhang untereinander ist früher von Neumeister[1]), neuerdings von Zunz[2]) untersucht worden. Nach Zunz entstehen sehr früh, offenbar als koordinierte, primäre Produkte die Protalbumose, die Heteroalbumose und die Glukoalbumose. Noch nach langer Zeit vorhanden, also vermutlich Endprodukte der Pepsinverdauung, sind die Peptone und die „Deuteroalbumose C".

Daß die primären Albumosen bei weiterer Pepsinwirkung Deuteroalbumosen und Peptone werden, haben Neumeister und Pick gezeigt. Ob aber die Deuteroalbumosen Zwischenstufen sind, die auch noch zu Pepton werden, und wieviele solcher Zwischenstufen vorliegen, steht nicht fest.

Das Pepton A scheint aus der Glukoalbumose, die Deuteroalbumose C aus der Heteroalbumose, das Pepton B aus der Protalbumose hervorzugehen. Jeder weitere Zusammenhang ist unbekannt. Bereits sehr früh zu Beginn der Verdauung sah Zunz abiurete Körper, anscheinend Peptide, auftreten. Es ist möglich, daß sie und vielleicht ein oder das andere Pepton von dem Eiweiß abgelöst werden, während die noch zusammenhängenden größeren Komplexe die primären Albumosen darstellen. Es ist aber ebensogut möglich, daß das gesamte Eiweiß die gleichen Stufen durchläuft, primäre Albumosen, Deuteroalbumosen, Peptone, Peptide, nur verschieden schnell.

Mittels der Pickschen Methodik sind bisher untersucht worden: das kristallisierte Serum- und Eieralbumin und das Serumglobulin von Umber[3]) und Zunz[4]), das Kasein von Alexander[5]) und Zunz[4]), der Bence-Jonessche Eiweißkörper von Magnus-Levy[6]), das Gallenmucin von Brauer[7]), wenigstens teilweise das Nukleoproteid des Pankreas von Umber[8]).

Die Widerstandsfähigkeit der Eiweißkörper gegen Pepsin ist verschieden; nach Umber[3]) wird das Serumalbumin leichter als das Eieralbumin gespalten, am schwersten nach Umber[3]) und E. Fischer und Abderhalden[9]) das Serumglobulin, was aber vielleicht durch Beimengung von Antiferment bedingt ist[10]). Wie Smith[11]) und Strohmer[12]) berichten, wird die Verdaulichkeit des Eiweiß durch trockenes Erhitzen sehr erheblich vermindert. Nach Rotarski[13]) ist das auch schon beim Kochen in wässeriger Lösung der Fall.

---

[1]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **24**, 267 (1888). — [2]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899); Hofmeisters Beiträge II, 435 (1902). — [3]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [4]) E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899). — [5]) F. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898). — [6]) A. Magnus-Levy, ibid. **30**, 200 (1900). — [7]) L. Brauer, ibid. **40** (1903). — [8]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **43**, Heft 3 u. 4 (1901). — [9]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [10]) K. Gläßner, Hofmeisters Beiträge IV, **79** (1903). — [11]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883). — [12]) F. Strohmer, Chem. Zentralbl. 1902, II, 971. — [13]) T. Rotarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 552 (1903).

Von Eigenschaften der einzelnen Albumosen, die nicht aus der Tabelle zu ersehen sind, ist zu erwähnen:

Die Protalbumose, wie Piek[1]) sie beschreibt, ist in Wasser sehr leicht löslich, noch löslicher in verdünntem Alkohol, erst bei einem Alkoholgehalt von 80 Proz. beginnt die Fällung und wird nur durch Alkoholäther wenigstens nahezu vollständig. Entsprechend ihrer großen Löslichkeit diffundiert sie recht schnell[2]) und wird schwer gefällt. Salpetersäure, die Alkaloidreagentien, insbesondere die Gerbsäure, geben zwar alle Niederschläge, aber sie lösen im Überschusse wieder auf, ein Verhalten, das sonst nur die Peptone zeigen.

Die Heteroalbumose ist in Wasser sehr wenig, in Salzlösungen leichter, in verdünnten Säuren oder Alkalien sehr leicht löslich. Aus Salzlösungen wird sie durch Verdünnen mit Wasser gefällt. Sie hat die Neigung, in den ungelösten Zustand überzugehen, zu koagulieren (vgl. S. 95 über die Plasteine). Nach Hart[3]), Piek[4]) und Friedmann[5]) enthält sie sehr viel Hexonbasen, von den anderen Spaltungsprodukten war schon die Rede. Das Chlorid der Heteroalbumose ist von Erb[6]) untersucht worden. Das beobachtete maximale Salzsäurebindungsvermögen beträgt 314 mg für 1 g, ihr Äquivalentgewicht also höchstens 116. Sie ist als Base daher mindestens 23 säurig, wahrscheinlich viel mehr. Die hydrolytische Dissoziation ist hoch.

## Pepsinpeptone.

Das Pepton der Pepsinverdauung nannte Kühne[7]) Amphopepton, weil es sich aus den beiden Trypsinpeptonen, dem Anti- und Hemipepton, zusammensetzen sollte. Dies ist nicht der Fall, so daß der Name fallen zu lassen ist. Die ersten reinen Pepsinpeptone stellte Siegfried[8]) durch Fällen mit Eisenammoniakalaun in ammonsulfatgesättigter Lösung dar. Aus Fibrin bekam er zwei Peptone, die voneinander um ein $H_2O$ differieren und ineinander überzuführen sind. Aus 11 kg feuchten Fibrins bekam Borkel nach verlustreicher Reinigung 203 g Pepton. Die Analysen ergaben die Zusammensetzung:

| | |
|---|---|
| Pepsinpepton $\alpha$ . . . . . | $C_{21}H_{34}N_6O_9$ |
| Pepsinpepton $\beta$ . . . . . | $C_{21}H_{36}N_6O_{10}$. |

Die Peptone sind „ausgesprochene Säuren, die Lackmus intensiv

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [2]) R. Neumeister, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl., Jena 1897, S. 231. — [3]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [4]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899). — [5]) E. Friedmann, ibid. **29**, 50 (1899). — [6]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [7]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, ibid. **22**, 423 (1885). — [8]) M. Siegfried, Ber. d. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 3564 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 (1903); P. Mühle, Dissertation, Leipzig 1901; C. Borkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 289 (1903) (hier steht die definitive Beschreibung); W. Scheermesser, ibid. **37**, 363 (1903).

rot färben und mit Karbonaten unter Verdrängung der Kohlensäure Salze bilden". Siegfried vermutet, daß Kühne Ammoniaksalze der Peptone in Händen gehabt hat. Borkel hat Zinksalze beider Peptone analysiert, Mühle auch die Silber- und Baryumsalze. Bezogen auf die einfache Formel sind die Peptone einbasische Säuren. Sie sind linksdrehend; Borkel fand für Pepsinpepton $\alpha$

$$\alpha_D^{20} = -36{,}36.$$

Das Ammonsalz drehte stärker links. Die Fällungsreaktionen sind die allgemeinen der Peptone. Von Farbenreaktionen gibt es die von Millon und Adamkiewicz, nicht die von Molisch.

Bei der Spaltung durch Trypsin liefert das Pepsinpepton Tyrosin, Arginin und die beiden Trypsinpeptone (s. unten), die ihrerseits Lysin, Arginin, Glutamin- und Asparaginsäure und Ammoniak enthalten. Da die Adamkiewiczsche Reaktion außerdem Tryptophan anzeigt, ist die Zusammensetzung des Pepsinpeptons schon sehr kompliziert und die Konstanz seiner Eigenschaften um so bemerkenswerter. Die einfache Formel ist zu vervielfachen.

Aus Glutin erhielten Siegfried und Scheermesser ein Pepsinpepton mit ganz entsprechenden Eigenschaften:

$$C_{23}H_{39}N_7O_{10}.$$

Es ist, auf die einfache Formel bezogen, eine einbasische Säure; Scheermesser hat das Zink- und Barytsalz untersucht:

$$\alpha_D = -77{,}5.$$

Natürlich fehlen ihm die Reaktionen nach Millon und Adamkiewicz.

Wie sich die Peptone von Pick zu diesen reindargestellten von Siegfried verhalten, steht noch nicht fest, auch nicht, ob noch mehr Peptone existieren. Pfaundler[1]) beschreibt ein ätherlösliches Peptou, das durch Metallsalze und die Alkaloidreagentien gefällt wurde, die Millonsche, aber nicht die Molischsche Reaktion gab. Fränkel und Langstein[2]) haben das Pepsinpepton in vier Fraktionen zerlegt.

## Peptide.

Während Kühne angenommen hatte, daß die Pepsinverdauung nur bis zur Bildung von Pepton schreitet, gelang es Zunz[3]), Pick[4]), Pfaundler[1]) und Reach[5]), zu zeigen, daß nach der Ausfällung der Albumosen und Peptone schon nach kurzer Verdauung über die Hälfte

---

[1]) M. Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 90 (1900). — [2]) S. Fränkel u. L. Langstein, Sitzungsber. d. Wiener Akad. math.-nat. Kl., 110, Abt. IIb, Februar 1901. — [3]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 132 (1899); Derselbe, Hofmeisters Beitr. II, 435 (1902); III, 339 (1902). — [4]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219 (1899). — [5]) F. Reach, Hofmeisters Beitr. IV, 139 (1903).

des Stickstoffs in einer nicht eiweißartigen Form in Lösung ist, d. h. keine Biuretreaktion gibt. Es war zunächst daran zu denken, daß das Pepsin so gut wie das Trypsin, nur langsamer, das Eiweiß in Aminosäuren zerlegt, und es sind denn auch eine ganze Reihe von Versuchen gemacht worden, bei sehr lange fortgesetzter Pepsinverdauung Aminosäuren zu finden. Die älteren Versuche von Lubavin[1]), Möhlenfeld[2]), Lawrow[3]) und Langstein[4]) sind nicht geeignet, diese Frage zu entscheiden. Denn sie sind mit Extrakten der Magenschleimhaut angestellt worden, und wir wissen seit Salkowski[5]) und Jacoby[6]), daß alle Organe kleine Mengen von Fermenten enthalten, die Eiweiß bis zu Aminosäuren und darüber hinaus zersetzen. Bei der Reinigung des Pepsins werden Eiweißkörper, Salze usw. fortgeschafft, aber diese Fermentspuren, die sich in ihren Löslichkeitsverhältnissen wie das Pepsin verhalten, mit ihm zusammen konzentriert. Die Beimengung von tryptischen Fermenten haben Malfatti[7]) und Zunz[8]) bewiesen. Auch das von Klug[9]) und Pawlow[10]) unterdessen widerlegte „Pseudopepsin" gehört wohl hierher. Daß neben dem Pepsin noch andere Fermente vorhanden sind, geht auch aus den Erfahrungen von Langstein und Lawrow hervor, die Phenyläthylamin, Putrescin und Kadaverin fanden; daß ein Ferment, das Eiweiß hydrolytisch spaltet, auch aus Aminosäuren die Karboxylgruppe entfernt, ist ausgeschlossen. Die einzigen beweisenden Arbeiten sind die von Salaskin[11]), Salaskin und Kowalewsky[12]) und Salaskin und Dzierzgowsky[13]), die mit Pawlowschem, sezerniertem Magensaft gearbeitet haben. Auch sie fanden kleine Mengen von Ammoniak[13]), Leucinimid[11]) und Aminosäuren. Das Leucinimid scheidet aus, da es leicht aus einem Peptid, dem Leucylleucin, hervorgehen kann. Bei den Aminosäuren aber läßt sich der Einwand machen, daß sie durch Säurewirkung aus den Peptonen entstanden sind. Langstein[14]) gibt zwar an, daß 1prozentige Schwefelsäure Eiweiß auch bei monatelanger Einwirkung nicht zerstöre, hat aber nicht untersucht, wie sich Pepton verhält, das nach Siegfried[15]) gegen Säurewirkung recht empfindlich ist. Ob also die Pepsinwirkung an sich überhaupt Aminosäuren bildet, ist fraglich;

---

[1]) Lubavin, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 463 (1871). — [2]) Möhlenfeld, Pflügers Arch. **5**, 381 (1872). — [3]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 513 (1899); **33**, 312 (1901). — [4]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. I, 507 (1902); II, 229 (1902). — [5]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medizin 1891, Suppl. — [6]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149 (1900). — [7]) H. Malfatti, ibid. **31**, 43 (1900). — [8]) E. Zunz, Hofmeisters Beitr. II, 435 (1902). — [9]) F. Klug, Pflügers Arch. **92**, 281 (1902). — [10]) S. Salaskin u. K. Kowalewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 571 (1903). — [11]) S. Salaskin, ibid. **32**, 592 (1901). — [12]) Derselbe u. K. Kowalewsky, ibid. **38**, 567 (1903). — [13]) S. Dzierzgowsky u. S. Salaskin, Zentralbl. f. Physiol. **15**, 249 (1901). — [14]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 208 (1903). — [15]) M. Siegfried, Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig 1903, S. 63.

jedenfalls entstehen aber selbst bei ein- bis zweimonatlicher Verdauung, wie sie Salaskin anwendete, nur sehr unerhebliche Mengen, bei gleicher Darstellung nur etwa ein Zehntel der Säurespaltung. Die große Menge der Spaltungsprodukte, die weder die Biuretreaktion geben, noch Aminosäuren sind, besteht vielmehr nach Pfaundler aus Zwischenstufen zwischen diesen und den Peptonen. Er isolierte ein alkohollösliches Produkt, das nicht durch die Alkaloidreagentien, aber durch Quecksilbersulfat fällbar ist, und das durch kochende Salzsäure in Leucin und eine Diaminosäure, wahrscheinlich Histidin, zerfällt, das also aus mehreren Aminosäuren besteht und durchaus auf eine Stufe mit E. Fischers synthetischen Peptiden (Kap. III) und dem Glycylalanin zu stellen ist, das E. Fischer und Bergell[1]) bei der kombinierten Spaltung durch Säure, Trypsin und Alkali aus dem Fibroin erhielten. Mit Recht bemerkt Pfaundler, daß von dem Studium dieser Produkte die wichtigsten Aufklärungen für die Eiweißchemie zu erwarten sind. Ein weiterer derartiger Körper ist das Leucinimid, das Salaskin und Salaskin und Kowalewsky bei der Pepsinverdauung fanden, und das ja auch aus 2 Mol. Leucin besteht. E. Fischer[2]) und Abderhalden[3]) vermuten seine nachträgliche Bildung aus Leucylleucin, also einem Peptid.

## Plasteine. Antialbumid.

Kühne[4]) hat zuerst die Bildung des sogenannten Antialbumids beobachtet. Wurde das nach längerer Einwirkung der Pepsinsalzsäure noch nicht gespaltene Eiweiß der Verdauung durch Pankreasextrakt ausgesetzt, so schied es sich als feine Gallerte aus, das Antialbumidgerinnsel, das auch von Trypsin nur sehr schwer angegriffen werden konnte. Dies sehr schwer spaltbare Antialbumid zeichnete sich weiterhin auch durch seine Zusammensetzung aus; es hatte einen viel höheren Kohlenstoffgehalt als das Eiweiß; Kühne und Chittenden fanden bis 57 bis 58 Proz. Kohlenstoff; es liefert sehr wenig Tyrosin und viel Antipepton.

Später fanden in Danilewskys Laboratorium Okunew[5]), Lawrow[6]), Sawjalow[7]) und Kurajeff[8]) eine derartige Ausscheidung beim Zusatze von Labpulver zu dem Gemenge der peptischen Verdauungsprodukte; sie nannten den ausgeschiedenen Körper Plastein, und

---

[1]) E. Fischer, Chemikerztg. 1902, II, S. 939. — [2]) Derselbe und E. Fourneau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, II, 2868 (1901). — [3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). — [4]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883). — [5]) Okunew, Dissertation, St. Petersburg, Malys Jahresbericht f. Tierchemie 1895, S. 291. — [6]) Lawrow, Dissertation, St. Petersburg 1897, zitiert nach Sawjalow. — [7]) W. W. Sawjalow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **85**, 171 (1901). — [8]) D. Kurajeff, Hofmeisters Beitr. I, 112 (1901).

hielten ihn für Eiweiß, das aus den Albumosen regeneriert wird. Sawjalow wies auf die Beziehung zu dem Kühneschen Antialbumid hin, dem die Plasteine auch in der Zusammensetzung nahe stehen.

Reiner Pawlowscher Magensaft wirkt nach Lawrow und Salaskin[1]) wie Lab, ebenso nach Kurajeff[2]) Papayotin. Umber[3]) sah eine solche Ausscheidung, wenn bei der Pepsinverdauung Ammonsulfat zugegen war. Offenbar handelt es sich bei allen diesen Erscheinungen um die gleichen Vorgänge, da alle proteolytischen Enzyme immer auch eine labende Wirkung haben. Es fragt sich, was dieser Niederschlag ist. Lawrow und Salaskin haben gezeigt, daß er kein restituiertes Eiweiß, sondern eine durch Erepsin spaltbare Albumose ist. Umber fand seine Menge parallel dem Gehalt an Heteroalbumose der betreffenden Eiweißkörper und hält den Niederschlag für eine Vorstufe der Heteroalbumose. Sawjalow fand, daß Plastein in großer Menge nur von der Heteroalbumose, von allen anderen, übrigens keineswegs reinen Albumosen nur in geringer Quantität gebildet wird. Der Niederschlag ist entweder Heteroalbumose oder der zur Antigruppe gehörige Teil des Acidalbumins, der nachher zu Heteroalbumose wird. Nach Kühne[4]) hat die Heteroalbumose auch sonst die Neigung, in den ungelösten Zustand überzugehen, schon durch bloßes Stehen, sicherer beim Erwärmen auf 55 Grad. Diese unlösliche Form der Heteroalbumose nannte Kühne Dysalbumose. Es ist das wahrscheinlichste, daß Plastein und Antialbumid identisch sind und der Dysalbumose nahe stehen. Ob die Bildung dieser unlöslichen Körper aber durch das Labferment, durch Salze oder wie sonst zustande kommt, ist unklar. Die Menge des Niederschlages hängt von der Stärke des Ferments ab, da wirksames Pepsin, z. B. reiner Magensaft, ihn wieder löst; in der größten Menge erhielt ihn Umber, wenn das Pepsin durch Ammonsulfat gestört wurde. Die Behauptung Rotarskis[5]), das Antialbumidgerinnsel entstehe nur aus Eiweiß, das durch Erhitzen verändert wird, ist unrichtig, da Umber die Ausscheidung auch bei ungekochtem Eieralbumin sah. Bei der weiteren Verdauung liefert das Antialbumid die Produkte der Antigruppe, ist aber nach Siegfried und Müller[6]) wegen der schlechten Ausbeute zur Antipeptongewinnung ungeeignet.

## II. Die Peptone der Trypsinverdauung.

Daß der Saft der Bauchspeicheldrüse auflösend und spaltend auf Eiweißkörper wirkt, wurde zuerst von Cl. Bernard und Corvisart

---

[1]) M. Lawrow und S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 277 (1902). — [2]) D. Kurajeff, Hofmeisters Beitr. I, 121 (1901). — [3]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [4]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884). — [5]) T. Rotarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 552 (1903). — [6]) F. Müller, ibid. **38**, 265 (1903).

beobachtet. Später fand Kühne[1]), daß diese Zersetzung eine sehr weitgehende ist, zur Bildung von kristallinischen Produkten, ganz wie die Zersetzung der Eiweißkörper durch siedende Mineralsäuren führt, und daß sie ausschließlich durch ein von dem Pankreas gebildetes Ferment, das Trypsin, bewirkt wird. Dem Leucin, Tyrosin und Tryptophan, die Kühne zunächst fand, gesellten sich durch die Arbeiten von Salkowski und Radziejewski[2]), Knieriem[3]), Hirschler[4]), Stadelmann[5]), Hedin[6]), Kutscher[7]), Külz[8]), E. Fischer und Abderhalden[9]) fast alle andern bekannten Spaltungsprodukte hinzu. In welcher Weise sich dann die Kenntnis der Trypsinwirkung weiter entwickelte, das ist schon S. 66 besprochen worden. Festgestellt ist, daß das Trypsin nur einen Teil des Eiweißmoleküls spalten kann, daß es dagegen auch bei monatelang fortgesetzter Spaltung einen eiweißartigen Rest zurückläßt. Dies ist nach E. Fischer und Abderhalden ein Polypeptid, das durch Phosphorwolframsäure gefällt wird. Bei der Säurespaltung liefert es Glykokoll, $\alpha$-Pyrrolidinkarbonsäure, Phenylalanin, Alanin, Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure. Die drei ersten sind nur in diesem Polypeptid enthalten, die übrigen Aminosäuren auch in dem gespaltenen Anteil. Die Diaminosäuren sind noch nicht bestimmt.

Außer diesem Polypeptid bleibt bei der Trypsinverdauung Pepton übrig, das die Biuretreaktion gibt, und das Kühne Antipepton nannte. Nach Kutscher[7]), Siegfried[10]), Mays[11]), Löwi[12]) und Lawrow[13]) ist seine Resistenz nur relativ, durch intensive Trypsinverdauung wird es doch gespalten. Doch ist der Unterschied gegen das leicht spaltbare Eiweiß sehr groß. Während nach E. Fischer und Abderhalden[9]) Tyrosin so schnell abgespalten wird, daß es aussieht, als kristallisiere die Aminosäure einfach aus, bedarf es zum Verschwinden der Biuretreaktion im Antipepton oft Wochen und Monate. Auch Erepsin spaltet das Antipepton nur langsam[14]).

Die Antipeptone — denn er hat mehrere gefunden — haben Sieg-

---

[1]) W. Kühne, Virchows Arch. **39**, 130 (1867); Derselbe, Verh. d. Heidelberger Nat.-Med. Vereins (N. F.), I, 236; III, 463 (1886). — [2]) E. Salkowski u. S. Radziejewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1050 (1874). — [3]) Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **11**, 199 (1875). — [4]) A. Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 302 (1886). — [5]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888). — [6]) S. G. Hedin, Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abt. 1891, S. 73. — [7]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); **28**, 88 (1899); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburg 1899 (daselbst zusammenfassende Literaturübersicht). — [8]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 415 (1890). — [9]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [10]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 3564 (1900). — [11]) K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 428 (1903). — [12]) O. Löwi, Schmiedebergs Arch. **48**, 303 (1902). — [13]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 513 (1899). — [14]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902).

Siegfried[1]) und seine Schüler[2]) durch Fällen mit Eisenammoniakalaun in ammonsulfatgesättigter Lösung rein dargestellt. Sie erhielten aus Fibrin das

Antipepton $\alpha$ $C_{10}H_{17}N_3O_5$ (C 46,2 Proz., H 6,74 Proz., N 16,26 Proz.),
Antipepton $\beta$ $C_{11}H_{19}N_2O_5$ (C 48,23 „ H 7,12 „ N 15,41 „ ).

Sie sind wie die Pepsinpeptone ausgesprochene Säuren, und zwar, auf die einfache Formel bezogen, einbasisch. Doch muß die Formel wegen der Spaltungsprodukte vervielfacht werden. Von Salzen sind die Zink- und Barytsalze analysiert. Die Fällungsreaktionen sind die früher beschriebenen, von Farbenreaktionen geben die Antipeptone nur die Biuret- und die Xanthoproteinreaktion. Sie sind linksdrehend:

Antipepton $\alpha$ . . . . . $\alpha_D^{20} = -24{,}5$,
Antipepton $\beta$ . . . . . $\alpha_D^{20} = -32{,}4$.

Die Salze drehen stärker.

Bei der Säurespaltung entstehen aus Antipepton $\alpha$: Lysin, Arginin, 4 Proz. Ammoniak, 12 Proz. Glutaminsäure, Asparaginsäure und noch andere Aminosäuren. Antipepton $\beta$ liefert Lysin, Arginin, 3 Proz. Ammoniak und Glutaminsäure. Die Basen machen nur ein Viertel des Stickstoffs aus, so daß noch reichlich Monoaminosäuren vorhanden sein müssen.

Aus Leim entsteht durch tryptische Verdauung ein Antipepton $C_{19}H_{30}N_6O_4$ (C 46,74 Proz., H 6,2 Proz., N 17,36 Proz.)

$$\alpha_D = -100{,}8.$$

Die Eigenschaften sind im übrigen die gleichen; durch Säurespaltung entstehen Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Glykokoll. Durch vorsichtige Säurespaltung entsteht eine Base, die vielleicht mit dem Kyrin (S. 103) identisch ist. Krüger beschreibt neben diesem noch ein anderes Pepton, dessen Drehung $\alpha_D = -64{,}3$ ist.

Die Fibrinantipeptone entstehen nicht nur direkt aus Eiweiß, sondern auch neben Tyrosin, Tryptophan und Arginin durch tryptische Verdauung des Pepsinpeptons.

Aus Sturin erhielten Kossel und Matthews[3]) ein Trypsinpepton von der Zusammensetzung $C_{18}H_{35}N_7O_5$, dessen Silbersalz schön kristallisierte, also ein Proton.

Aus Seidenfibroin erhielten E. Fischer und Bergell[4]) durch tryptische Verdauung nach vorheriger partieller Säurespaltung ein linksdrehendes Pepton von der Zusammensetzung C 40,6, H 6,6, N 18,4, das bei der Säurespaltung 40,1 Proz. Glykokoll, 28,5 Proz. Alanin und

---

[1]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 335 (1899); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 2851 (1900); **33**, III, 3564 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902); **38**, 259 (1903). — [2]) Fr. Müller, ibid. **38**, 265 (1903). (In dieser Arbeit stehen die definitiven Angaben); T. R. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903). — [3]) A. Kossel u. A. Matthews, ibid. **25**, 190 (1898). — [4]) E. Fischer, Chemikerztg. 1902, II, S. 939.

kein Tyrosin lieferte. Durch Alkali entstand daraus das Dipeptid Glycylalanin.

Die Pankreaspeptone wurden früher, z. B. von Fano [1]), auch Tryptone genannt.

Als Durchgangsstadium entstehen bei der Trypsinverdauung auch Albumosen [2])[3]), und zwar überwiegend Deuteroalbumosen [2]). Nach Umber [4]) sind hier vielleicht öfter Verwechselungen mit Nucleinsäure vorgekommen. Das Trypsin wirkt bei alkalischer, neutraler und saurer Reaktion, am besten bei schwach alkalischer [5]).

## III. Sonstige Albumosen und Peptone.

### Andere proteolytische Enzyme.

Außer dem Pepsin und dem Trypsin kommt im Organismus der Wirbeltiere das Erepsin [6]) vor, das Albumosen und Peptone in Aminosäuren zerlegt, auf native Eiweißkörper dagegen, mit Ausnahme des Kaseins, nicht wirkt. Es vernichtet die Biuretreaktion des Antipeptons, ob es das für Trypsin unangreifbare Polypeptid spaltet, ist nicht untersucht. Es wirkt am besten bei schwach alkalischer Reaktion. Außerdem sind von Salkowski [7]), Jacoby [8]) u. v. a. in allen Organen „autolytische" Fermente gefunden worden, die die Eiweißkörper der Organe in Albumosen und Aminosäuren zerlegen. Ob es sich hierbei um eigene Fermente handelt oder um Spuren der drei anderen Fermente, steht nicht fest. Nach Hedin und Rowland [9]) wirken diese autolytischen Fermente am besten bei saurer Reaktion. Fermente, die Eiweiß in Aminosäuren zerlegen, sind in der Natur außerordentlich verbreitet; sie kommen wohl bei allen Tieren vor; Peptone treten dabei meist als Zwischenprodukte auf. Solche Peptone hat Mack [10]) aus den Samen vom Lupinus luteus unter Siegfrieds Leitung dargestellt. Sie ähneln den Trypsinpeptonen in Eigenschaften und Spaltungsprodukten. Diese Fermente dürfen dabei nicht ohne weiteres mit dem Trypsin identifiziert werden, da viele von ihnen bei saurer oder bei saurer und alkalischer

---

[1]) Fano, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 277. — [2]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **23**, 381 (1887); **24**, 267 (1887). — [3]) U. Biffi, Virchows Arch. **152**, 130 (1898). — [4]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Mediz. **43**, Heft 3 und 4 (1901). — [5]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger Naturh.-med. Vereins, N. F. I, 190 (1876); A. Dietze, Medizinische Dissertation, Leipzig 1900. — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); **36**, 13 (1902); S. S. Salaskin, ibid. **35**, 419 (1902); F. Kutscher und J. Seemann, ibid. **35**, 432 (1902); J. H. Hamburger und J. Hekma, Koninkl. Akad. van Wetenschapen te Amsterdam 1902, S. 733. — [7]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl., S. 77 (1891); H. Schwiening, Medizin. Dissertation, Berlin 1893. — [8]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149 (1900); **33**, 126 (1901); Hofmeisters Beitr. III, 446 (1903). — [9]) S. G. Hedin u. S. Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 341 (1901); **32**, 531 (1901). — [10]) W. R. Mack, Diss., Leipzig, 1903.

Reaktion wirken[1]). Auch sehr viele Bakterien, z. B. die Hefe, enthalten solche Fermente[2]).

Von den Fermenten in keimenden Pflanzen war schon die Rede. In anderen Pflanzenteilen haben Vines[3]) und Czapek[4]) erepsinartige Fermente gefunden. Ein bei saurer Reaktion bis zu den Aminosäuren spaltendes Ferment ist das Bromelin[5]) der Ananas. Genauer bekannt ist nur ein Ferment, das Papayotin aus dem Safte von Carica papaya, das von Neumeister[6]), Mendel[7])[8]), Ingraham[8]), Kurajeff[9]), Vines[10]), Emmerling[11]) und Siegfried[12]) untersucht wurde. Die Autoren stimmen darin überein, daß das Papayotin bei jeder Reaktion wirkt, doch fanden es Mendel bei alkalischer, Vines bei saurer Reaktion wirksamer. Es bildet nach Mendel die gleichen Albumosen wie das Pepsin nach Pick, nach Siegfried saure Peptone, die den Peptonen der Pepsin- und Trypsinverdauung ähneln. Ob es überhaupt kristallinische Spaltungsprodukte bildet, ist noch nicht entschieden. Mendel vermißte sie, Vines fand Tryptophan, Emmerling Aminosäuren, aber in äußerst geringer Menge. Die Hauptmasse besteht jedenfalls aus Albumosen und Peptonen. Wie die anderen proteolytischen Fermente ruft es nach Kurajeff und Ingraham in Albumoselösungen einen Niederschlag hervor. Das Antweilersche Pepton ist durch Papayotin verdautes Fleisch[13]).

## Physiologisches über Albumosen und Peptone.

Es ist das Verdienst Neumeisters[14]), festgestellt zu haben, daß in der Norm kein Teil des menschlichen oder tierischen Organismus, mit Ausnahme des Verdauungstraktus, nachweisbare Mengen von Albumosen oder Pepton enthält. Die gegenteiligen Angaben der Autoren erklären sich aus der Schwierigkeit, die unter Umständen die völlige Abscheidung des Eiweiß macht; die nach der Koagulation übrig gebliebenen Reste sind dann für präexistierende Albumosen gehalten

---

[1]) W. Biedermann, Tenebrio molitor, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **72**, 105 (1898). — [2]) M. Hahn u. S. Geret, Zeitschr. f. Biol. **40**, 117 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 385 (1901); F. Kutscher, ibid. **32**, 59 (1900); **32**, 419 (1901); **34**, 517, 520 (1902); E. Salkowski, ibid. **13**, 506 (1889). — [3]) S. H. Vines, Annals of Botany **17**, 237 (1903); **17**, 597 (1903). — [4]) F. Czapek, Chem. Zentralbl. 1903, 1, 178. — [5]) R. H. Chittenden, Journ. of Physiol. **15**, 249 (1883). — [6]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890). — [7]) L. B. Mendel u. F. P. Underhill, Transactions of the Connecticut Academy of Arts and Sciences XI, Oktober 1901. — [8]) L. B. Mendel, American Journ. of Medical Sciences, August 1902. — [9]) D. Kurajeff, Hofmeisters Beitr. **1**, 121 (1901). — [10]) S. H. Vines, Annals of Botany, **17**, 597 (1903). — [11]) Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1, 695 (1902). — [12]) M. Siegfried (und Tittmann), Zeitschrift für physiol. Chemie **38**, 259 (1903). — [13]) J. Munk, Therapeutische Monatshefte 1888, S. 176; R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890). — [14]) Derselbe, ibid. **24**, 272 (1888).

worden. Auch die neueren Angaben von Embden und Knoop[1]) und Langstein[2]) über das Vorkommen von Albumosen im Blut erscheinen nicht beweisend. Unter pathologischen Umständen dagegen bei Eiterungen[3]), bei der Einschmelzung und Resorption von Exsudaten[4]) und ähnlichen Prozessen kommt es zur Bildung von Albumosen im tierischen Organismus. Durch autolytische Vorgänge werden sie postmortal gelegentlich schnell und reichlich gebildet, z. B. bei der Phosphorvergiftung[5]). Ferner hat sich aus den Untersuchungen von Krehl[6]) eine nahe Beziehung von im Blut kreisenden Albumosen zum Fieber ergeben; der temperatursteigernde Bestandteil des Kochschen Tuberkulins sind die Albumosen des Nährbodens[7]), und ebenso sind im Sputum[8]) Albumosen beobachtet worden. Bei allen diesen Prozessen wurden nun stets auch Albumosen im Harn gefunden, dagegen niemals Pepton. Die sogenannte Harnalbumose von Bence-Jones ist keine Albumose, sondern ein koagulierbares Eiweiß (s. S. 174). Was den Nachweis der Albumosen im Harn anlangt[9]), so ist die Beobachtung von Stokvis[10]) und Salkowski[11]) zu erwähnen, daß das Urobilin mit Natronlauge und Kupfersulfat eine Färbung gibt, welche von der der Biuretreaktion nicht zu unterscheiden ist. Beide warnen daher vor Verwechselung der durch Albumosen bedingten Biuretreaktion im Harn mit dem Urobilin.

Bei einem wirbellosen Tier, der Seeschnecke Tritonium nodosum, fand Henze[12]) in den Speicheldrüsen neben Asparaginsäure einen Körper, der nach seinen Reaktionen ein Pepton ist.

Früher schrieb man den Albumosen eine Reihe von Giftwirkungen zu, Blutdruckerniedrigung, Ungerinnbarmachen des Blutes[13]) usw. Pick und Spiro[14]) haben indessen gezeigt, daß die Albumosen selbst ungiftig sind und daß der giftige Bestandteil, das Peptozym, dem Pepsin oder auch dem Fibrin anhaftet und auf diese Weise in alle

[1]) G. Embden und F. Knoop, Hofmeisters Beitr. III, S. 120 (1902). — [2]) L. Langstein, ibid. III, S. 373 (1902). — [3]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 268 (1880). — [4]) Fr. Müller, Verh. der Naturf. Ges. zu Basel **13**, 308 (1901); O. Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 604 (1901). — [5]) F. Soetbeer (u. O. Cohnheim), Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **50**, 294 (1903). — [6]) L. Krehl, ibid. **35**, 222 (1893); Derselbe und M. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**, 501 (1894); Arch. f. experiment. Path. und Pharm. **38**, 248 (1897); L. Krehl, Pathol. Physiol., Leipzig 1898. — [7]) M. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**, 39 (1894). — [8]) H. Kossel, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 149 (1888); E. Stadelmann, ibid. **16**, 128 (1889); O. Simon, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **49**, 449 (1903). — [9]) F. Hofmeister, Über den Nachweis von Pepton im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 251 (1880). — [10]) H. B. J. Stokvis, Zeitschr. f. Biol. **34**, 466 (1896). — [11]) E. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 17. — [12]) M. Henze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 348 (1901). — [13]) Schmidt-Mülheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 33; Fano, ibid. 1881, S. 277; R. H. Chittenden, L. B. Mendel and Y. Henderson, Amer. Journ. of Physiol. II, 142 (1899); W. H. Thompson, Journ. of Physiol. **24**, 374 (1899). — [14]) E. P. Pick u. K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 235 (1900).

peptischen und in die Fibrinalbumosen gelangt. Reine Albumosen sind ungiftig. Ob auch die fiebererregende Wirkung nur auf einer Beimengung beruht, ist noch nicht untersucht.

### Die Fleischsäure.

Wie Kemmerich[1]) angegeben hat, und Mays[2]) bestätigen konnte, enthält Kemmerichs Fleischextrakt Albumosen und Peptone, die wahrscheinlich durch Umwandlung schlecht koagulabler Eiweißkörper des Muskels entstanden sind. Doch kommen nach Mays auch präformierte unkoagulierbare Eiweißkörper im Muskel vor. Ein solcher Körper ist die Fleischsäure, die Siegfried[3]) und seine Schüler[4]) aus Kemmerichs Fleischextrakt, nach vorheriger Entfernung der Phosphate, durch Fällen mit Eisenchlorid darstellten. Sie stimmt in Zusammensetzung und Eigenschaften mit einem der Antipeptone überein: die Analysen stimmen auf die Formel

$$C_{10}H_{15}N_3O_5.$$

Auf diese Formel bezogen ist sie einbasisch. Sie gibt eine intensive, rote Biuretreaktion, sonst keine Farbenreaktionen und wird von den Alkaloidreagentien gefällt. Durch Ammonsulfat wird sie nicht ausgesalzen. Als Spaltungsprodukte wurden Ammoniak, Kohlensäure, Lysin, Arginin, Leucin und Bernsteinsäure gefunden. Wichtiger noch sind ihre Derivate, die Phosphorfleischsäure, die viel Phosphor enthält, und die Siegfried als ein Nucleon bezeichnet, und das eisen- und phosphorhaltige Karniferrin. Das Karniferrin findet sich in geringer Menge im Harn, in den Muskeln und in der Kuhmilch, in etwas größerer Menge in der Frauenmilch. Siegfried schreibt ihnen dort, zumal in den Muskeln, eine erhebliche biologische Bedeutung zu; doch wird Einheitlichkeit dieser Derivate von Folin[5]) und Kutscher[6]) bestritten.

### Albumosen und Peptone durch Säurewirkung.

Wenn man Eiweiß mit starken Säuren kocht, entstehen die Aminosäuren; läßt man aber verdünnte, $^1/_{10}$- oder $^1/_4$-normale, Salz- oder

---

[1]) E. Kemmerich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 409 (1893). — [2]) K. Mays, Zeitschr. f. Biol. **34**, 268 (1896). — [3]) M. Siegfried, Über Fleischsäure, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1894, S. 401; Zur Kenntnis der Phosphorfleischsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); **22**, 575 (1897); Über Antipepton I, ibid. **27**, 335 (1899); **28**, 524 (1899). — [4]) W. S. Hall, Resorption des Karniferrins, Archiv für Anat. und Physiol., Physiol. Abteil., 1894, S. 455; C. W. Rockwood, Fleischsäure im Harn, ibid. 1895, S. 1; P. Balke u. Ide, Quantitative Bestimmung der Phosphorfleischsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 380 (1895); F. R. Krüger, ibid. **22**, 45 (1896); P. Badke, Spaltungsprodukte des Karniferrins, ibid. **22**, 248 (1896); Martin Müller, Über den Gehalt der menschlichen Muskeln an Nucleon, ibid. **22**, 561 (1897); K. Wittmaack, Nucleongehalt der Milch, ibid **22**, 567 (1897); R. T. Krüger, ibid. **28**, 535 (1899); I. J. R. Macleod, ibid. **28**, 535 (1899). — [5]) O. Folin, Über einige Bestandteile von Wittes Pepton, ibid. **25**, 152 (1898). — [6]) Fr. Kutscher, Über das Antipepton, I bis III, ibid. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); **28**, 88 (1899).

Schwefelsäure bei Zimmer- oder Bruttemperatur einwirken, so entstehen nach Goldschmidt[1]) genau dieselben Albumosen- und Peptonfraktionen, wie sie bei der Verdauung durch Pepsinsalzsäure sich finden. Goldschmidt untersuchte Eiereiweiß und kristallisiertes Serumalbumin, Pick und Spiro[2]) Edestin und Kasein. Es bildet sich zunächst Acidalbumin, das dann mehr oder weniger schnell in primäre, Deuteroalbumosen und Peptone zerfällt. Das durch Pepsin leicht verdauliche Serumalbumin erwies sich als schwer angreifbar, ebenso das Edestin. Nach achttägiger Wirkung von 0,8 prozentiger Salzsäure waren noch 90 Proz. Acidalbumin vorhanden.

Bei der Säurespaltung und den folgenden Spaltungen erhebt sich dieselbe noch ungelöste Frage wie bei den Fermentspaltungen, ob die Albumosen und Peptone als kleinere Komplexe von dem unveränderten Acidalbumin losgebröckelt werden, oder ob das gesamte Eiweiß zu Acidalbumin und dann weiter zu Albumosen wird, nur verschieden schnell. Die Resultate Gotos[3]) sprechen dafür, daß das gesamte Eiweiß erst in gleichmäßige, große Komplexe zerlegt wird, also im Sinne der zweiten Auffassung.

Durch Einwirkung von 12,5 prozentiger Salzsäure auf Gelatine bei 38° erhielt Siegfried[4]) das Glutokyrin, das erste kristallisierte Pepton. Das Glutokyrin ist eine Base von der Zusammensetzung

$$C_{21}H_{39}N_9O_8.$$

Von den Salzen ist das Chlorid, das in Alkohol fast unlösliche Sulfat und das Phosphorwolframat untersucht, außerdem die $\beta$-Naphthalinsulfoverbindung; das Phosphorwolframat kristallisiert. Das Kyrin entsteht auch aus dem Glutinantipepton, und seine Bedeutung als basischer „Kern des Eiweiß", als Teil der Antigruppe ist schon S. 71 besprochen, und es ist dort schon darauf hingewiesen worden, daß damit die Lehre Kossels von dem basischen Kern bestätigt wird. Es gibt die Biuretreaktion. Bei der Säurespaltung liefert es Lysin, Arginin, Glykokoll und Glutaminsäure. Da zwei Drittel des Stickstoffs auf die Basen und von diesen zwei Drittel auf Arginin kommen, berechnet sich:

| | |
|---|---|
| 1 Mol. Arginin . . . . . | $C_6H_{14}N_4O_2$ |
| 1 „ Lysin . . . . . | $C_6H_{14}N_2O_2$ |
| 1 „ Glutaminsäure . . . . . | $C_5H_9NO_4$ |
| 2 „ Glykokoll . . . . . | $C_4H_{10}N_2O_4$ |
| $-4\,H_2O$ . . . . . | $-H_8O_4$ |
| Glutokyrin . . . . . | $C_{21}H_{39}N_9O_8$ |

Einen ganz ähnlichen Körper, ein Kaseinokyrin, hat Siegfried[5])

[1]) F. Goldschmidt, Medizinische Dissertation, Straßburg 1898. — [2]) E. P. Pick und K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 251 (1900). — [3]) M. Goto, ibid. 37, 94 (1903). — [4]) M. Siegfried, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig, math.-phys. Kl., 1903, S. 63. — [5]) Private Mitteilung von Herrn Prof. Siegfried.

aus dem Kasein dargestellt, das 86 Proz. Lysin und Arginin, daneben Glutaminsäure enthält.

### Alkalialbumosen.

Entsprechend der Spaltung durch verdünnte Säuren hat Maas[1]) Eiweißkörper mit verdünntem Alkali behandelt. Dabei bildet sich Alkalialbuminat und außerdem Albumosen. Peptone konnten nicht gefunden werden, da sie anscheinend sofort weiter gespalten werden. Näher untersucht wurde eine „Alkalialbumose" aus Eiereiweiß; doch liefern Fibrin und Serumalbumin entsprechende Produkte. Die Alkalialbumose hat die Zusammensetzung

C 53,57 Proz., H 7,09 Proz., N 13,62 Proz., S 2,13 Proz., O 23,49 Proz.

Sie ist linksdrehend: $\alpha_D = -49{,}4$. Sie gibt die Biuret-, Schwefelblei- und Xanthoproteinreaktion, ferner die nach Millon und Molisch; die Alkaloidreagentien fällen. Sie ist unlöslich in Wasser und Salzlösungen, leicht löslich in Säuren und Alkalien, löslich in heißem Alkohol von 50 bis 60 Proz., unlöslich in kaltem. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 18 und 42. Bemerkenswert ist ihre Unverdaulichkeit durch Trypsin.

### Atmidalbumosen.

Die Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Eiweiß ist von Meißner, Krukenberg, Neumeister[2]) und Salkowski[3]) untersucht worden (s. auch S. 49). Wenn man Fibrin oder irgend einen anderen koagulierten Eiweißkörper etwa eine Stunde lang im Autoklaven bei reichlichem Wasserzusatz auf 160° erhitzt, so entweicht Schwefelwasserstoff und Ammoniak, das Eiweiß geht ganz oder größtenteils in Lösung, in der Flüssigkeit befinden sich Peptone und Albumosen. Wurde das Erwärmen bei saurer Reaktion vorgenommen, so fand Neumeister Körper, die sich ganz wie die gewöhnlichen Kühneschen Albumosen der Magenverdauung verhalten; geschah es aber bei neutraler oder alkalischer Reaktion, so bildeten sich statt dessen zwei Albumosen von besonderen Eigenschaften, die Neumeister als Atmidalbumin und Atmidalbumose bezeichnete. Das Verhalten beider Körper zu Säuren und Salzen ist sehr kompliziert, da beide wohl nicht einheitlich sind. Sie geben Fällungen mit allen Fällungsmitteln der primären Albumosen, sowie die Biuretreaktion mit violetter Farbe, die Reaktionen nach Molisch und Adamkiewicz gut, die Millonsche dagegen nur schwach, die Schwefelbleireaktion nicht; sie enthalten aber noch Schwefel, wenn auch wenig. Der Stickstoffgehalt ist niedrig. Beide Körper

[1]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900). — [2]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890); **36**, 420 (1898). — [3]) E. Salkowski, Über die Einwirkung überhitzten Wassers auf Eiweiß, ibid. **34**, 190 (1896); **37**, 401 (1899).

werden durch siedende Schwefelsäure in Deuteroalbumosen und Peptone verwandelt, sind dagegen für Pepsin und Trypsin sehr schwer angreifbar. Es handelt sich wohl um desamidierte Albumosen der Antigruppe, vielleicht gemischt mit einer Art Acidalbumin.

Durch länger dauerndes Erhitzen auf nur 130° bekam Salkowski aus Fleisch und aus Fibrin Produkte, die den Neumeisterschen im wesentlichen gleichen; sie unterschieden sich vor allem durch die gut eintretende Millonsche Reaktion, auch zeigten sie nicht die Schwerverdaulichkeit der Neumeisterschen Präparate. Er hält das Produkt für keine Albumose, sondern das Ammoniaksalz einer solchen.

Nach Neumeister[1]) verhalten sich die Papayotinalbumosen ganz wie Atmidalbumosen. — Eine Atmidalbumose ist die Somatose.

---

[1]) R. Neumeister, Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, Nr. 36 und 46.

Kapitel V.

# Die Eiweißsalze.

## 1. Theoretisches.

Wie in Kapitel III auseinandergesetzt ist, sind die Eiweißkörper in chemischer Beziehung Aminosäuren. Das Verhalten der Aminosäuren hat eine eingehende Untersuchung durch Bredig[1]) und Winkelblech[2]) erfahren: Bredig bezeichnet Körper, die sowohl H-Ionen als OH-Ionen abspalten können, also sowohl Säuren wie Basen sind, als amphotere Elektrolyte. Die gleichzeitige Anwesenheit der $NH_2$- und der COOH-Gruppe in einem Molekül schwächt beide so weit ab, daß die Aminosäuren sehr schwache Basen und sehr schwache Säuren sind. Sie sind aber wirkliche Säuren und Basen, können als solche Salze sowohl mit Basen wie mit Säuren bilden, leiten den elektrischen Strom und folgen allen sonstigen Gesetzen, die Arrhenius für wässerige Lösungen von Salzen, Säuren und Basen aufgestellt hat. Davon ist für ihr Verständnis am wichtigsten die starke hydrolytische Dissoziation. Darunter versteht man bekanntlich die Zerlegung eines Salzes durch die Ionen des Wassers. Ist beispielsweise Salzsäure, also eine starke Säure in äquivalenten Mengen mit Natronlauge, also einer starken Base, in Wasser gelöst, „so neutralisieren sie sich gegenseitig, es entsteht ein neutral reagierendes Salz. Diesem Prozeß wirkt nun aber ein zweiter entgegen: das Wasser enthält, wenn auch in geringer Anzahl, H- und OH-Ionen, es ist selbst je nachdem eine schwache Säure oder Base und ist daher bestrebt, das gebildete Salz wieder zu zerlegen. Besitzen nun die Säure sowohl wie die Base eine hohe Affinität zueinander, so kommt dieser zweite, der Neutralisierung entgegenwirkende Prozeß nicht zum Vorschein, die Lösung reagiert tatsächlich neutral. Anders hingegen, wenn die Base nicht Natronlauge ist, sondern eine so schwache Base, wie es die Aminosäuren sind, so daß neben ihrer ge-

---

[1]) G. Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie 1899, Nr. 2. — [2]) K. Winkelblech, Über amphotere Elektrolyte und innere Salze, Leipziger Dissertation, 1901; Zeitschr. f. physikal. Chem. 36, 546 (1901).

ringen Stärke die basische Eigenschaft des Wassers ins Gewicht fällt. In diesem Falle wird nur mehr ein Teil des Salzes als solches vorhanden sein, der andere Teil aber in Säure und Base zerfallen, indem die H-Ionen des Wassers sich mit dem sauren, die OH-Ionen mit dem basischen Bestandteil des Salzes verbinden. Das Salz wird also durch das Wasser zerlegt, d. h. »hydrolytisch dissoziiert« [1]). Die durch Hydrolyse frei gewordenen Bestandteile des Salzes verhalten sich nun aber verschieden: die starke Salzsäure zerfällt zum größten Teil in ihre Ionen, H und Cl, die schwachbasische Aminosäure spaltet nur wenig OH-Ionen ab und ist in der Hauptsache undissoziiert vorhanden. Beim umgekehrten Falle, bei dem Salz der Aminosäure als Säure etwa mit Natronlauge, wird durch hydrolytische Dissoziation Aminosäure und Natronlauge frei, die als starke Base zum größten Teil in ihre Ionen zerfällt. Ist endlich die Aminosäure allein in Lösung, so bildet diese ein inneres Salz oder vielleicht ein Salz aus zwei Molekülen Aminosäure. Auch dieses Salz unterliegt wieder der hydrolytischen Dissoziation, und da hier beide Teile sehr schwach sind, so ist die Hydrolyse eine fast vollständige, und der Zerfall der hydrolytischen Moleküle in Ionen ist minimal. Nach Winkelblech enthält eine wässerige Lösung von Glykokoll 99,967 Proz. als solches, das durch Hydrolyse frei geworden ist, der minimale Rest sind neutrales Salz und wenige Ionen.

Die drei möglichen Formen von Glykokoll in wässeriger Lösung verhalten sich folgendermaßen:

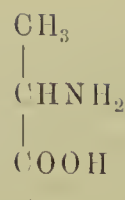
1. $H_2NCH_2COOH$. Sie enthält äußerst wenig Ionen und gleich viele H und OH; sie reagiert daher neutral und leitet den elektrischen Strom fast gar nicht.

2. $HCl.H_2NCH_2COOH$. Durch Hydrolyse wird neutrales Glykokoll und saure Salzsäure frei, die ihrerseits wieder in H- und Cl-Ionen zerfällt. Die Lösung reagiert stark sauer und leitet den elektrischen Strom teils wie Salzsäure, teils wie ein salzsaures Salz.

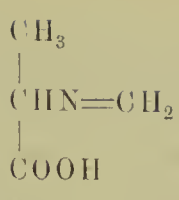
3. $H_2NCH_2COONa$. Durch Hydrolyse wird neutrales Glykokoll und basische Natronlauge frei, die in OH- und Na-Ionen zerfällt. Die Lösung reagiert stark alkalisch und leitet den Strom teils wie Natronlauge, teils wie ein Salz derselben.

Die Doppelnatur der Aminosäuren als Säure und Base zugleich wird beseitigt, wenn eine ihrer beiden Gruppen besetzt ist. So sind die Glyzinester von Curtius und Göbel [2]) $H_2NCH_2COOC_2H_5$ und die anderen Aminosäureester von E. Fischer [3]) kräftige Basen; anderseits sind die Methylenverbindungen von Schiff [4]) Säuren, da die Amingruppe durch Formaldehyd besetzt wird: das Alanin ist ungefähr neutral, das Methylenalanin stark sauer:

[1]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [2]) T. Curtius u. F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **37**, 150 (1888). — [3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1, 433 (1901). — [4]) E. Schiff, Liebigs Ann. **310**, 25 (1899); **316**, 242 (1901); **319**, 59 (1901).



Alanin.



Methylenalanin.

Durch Antreten einer zweiten $NH_2$- oder COOH-Gruppe wird der allgemeine Charakter der Aminosäuren nicht verändert, aber der basische Charakter überwiegt beim Lysin, der saure bei der Glutaminsäure, die trotzdem als Base ein Chlorid bildet.

Genau so wie die Aminosäuren verhalten sich nun nach Sjöqvist[1]), Cohnheim[2]), Cohnheim und Krieger[3]), Erb[4]), Bugarszky und Liebermann[5]) und v. Rhorer[6]) die Eiweißkörper als Basen gegenüber Säuren, nur daß ein Teil von ihnen auch stärker basisch oder sauer sein kann (s. u.). Sie sind Basen, wenn auch so schwache, daß nach v. Rhorer das Eiweiß als Base nur 500 mal stärker ist als destilliertes Wasser und nach Sjöqvist das Eierciweiß noch 74,2 mal schwächer ist als Anilin; sie bilden mit Säuren Salze, aber diese Salze sind weitgehend hydrolysiert. Nach Erb beträgt die Hydrolyse der salzsauren Eiweißkörper bis zu 88 Proz., vermutlich noch mehr. Nun liegt es aber im Wesen der Hydrolyse, wie sie von Arrhenius, Ley[7]) u. a. studiert worden ist, daß sie, auch abgesehen von der Temperatur, nicht konstant ist, sondern sie schwankt mit der absoluten und der relativen Menge beider Komponenten. Sie hängt ab 1. von der Konzentration, 2. von dem Überschuß der Salzsäure. Mit steigender Konzentration nimmt die Hydrolyse ab, so daß verdünnte Lösungen mehr freie Salzsäure und weniger salzsaures Eiweiß enthalten als konzentrierte. Viel wirksamer ist ein Überschuß von Salzsäure, der die Hydrolyse verringert; bei starkem Salzsäureüberschuß ist die hydrolytische Dissoziation fast Null, während 80 bis 90 Proz. hydrolysiert sind, wenn Säure und Eiweiß in äquivalenten Lösungen vorhanden sind. Am genauesten sind diese Erscheinungen von Erb studiert worden, der auch zuerst reine Eiweißkörper, Serumalbumin, Eieralbumin, Edestin und Heteroalbumose untersucht hat. Er fand beim Edestin beispielsweise, daß 1 g Edestin bei sehr großem Salzsäureüberschuß 212 mg HCl äquivalent ist, während es bei fehlendem Überschuß nur 26 mg zu binden vermag, d. h. 12 Proz. der obigen Zahl; 88 Proz. der Salzsäure sind durch Hydrolyse in Freiheit gesetzt. Wenn man Serumalbumin in $^1/_{10}$ n-Salzsäure löst, so

[1]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. 5, 277 (1894) (daselbst die ältere Literatur); 6, 255 (1895); Zeitschr. f. klin. Med. 32, 451 (1896). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie 33, 489 (1896). — [3]) Derselbe und H. Krieger, ibid. 40, 95 (1900). — [4]) W. Erb, ibid. 41, 309 (1901). — [5]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 72, 51 (1898). — [6]) L. v. Rhorer, ibid. 90, 368 (1902). — [7]) H. Ley, Zeitschr. f. physikal. Chem. 30, 193 (1899).

bindet 1 g 0,104 g HCl; verdünnt man die Lösung mit $^1/_{10}$ n-HCl auf das Doppelte, so bindet es 0,142 g, verdünnt man es mit Salzsäure auf das Vierfache, so bindet es 0,204 g. Sjöqvist fand nach anderer Methode ein Bindungsvermögen von 0,12 bis 0,13 g. Nicht nur die maximale Bindungsfähigkeit erwies sich bei den einzelnen Eiweißkörpern different, sondern auch der Verlauf der Kurve, die die Abhängigkeit der Dissoziation von der Konzentration und dem Säureüberschuß angibt. Ist statt der Salzsäure eine andere schwächere Säure vorhanden, so wird die Dissoziation noch größer.

Ganz entsprechend verhält sich das Eiweiß, wenn es Säure ist und mit Basen Salze bildet; bei dem eiweißsauren Natron haben Bugarszky und Liebermann[1]) und Spiro und Pemsel[2]) starke und wechselnde Hydrolyse gefunden.

Ein wesentlicher Unterschied besteht allerdings zwischen dem Eiweiß und den einfachen Aminosäuren: die Eiweißkörper sind vielsäurige Basen und vielbasische Säuren. Es ist schon S. 65 auf den Vergleich zwischen dem von Erb ermittelten Äquivalentgewicht und dem aus der prozentischen Zusammensetzung berechneten Mindestmolekulargewicht hingewiesen worden: das Eieralbumin muß danach mindestens 35säurig, das Serumalbumin mindestens 56säurig sein. Auch nach Sjöqvist ist das Eieralbumin noch mindestens 19säurig. Als Säuren scheinen sie nach Spiro und Pemsel weniger basisch zu sein. Nach Laqueur und Sackur[3]) ist das Kasein als Säure vier- bis sechsbasisch.

Die hydrolytische Dissoziation bewirkt also, daß 1 g Eiweiß je nach der beiderseitigen Konzentration und der Natur der mit ihm zusammentretenden Basen und Säuren ganz verschiedene Mengen von ihnen neutralisiert, und diese Erscheinung hat dem Verständnis lange die größten Schwierigkeiten bereitet. Sjöqvist war der erste, der mit klaren Worten von den salzsauren Salzen der Eiweißkörper gesprochen und ihre Eigenschaften aus den Arrheniusschen Gesetzen entwickelt hat. Aber noch später haben Spiro und Pemsel die Reaktion zwischen Eiweißen, Säuren und Basen nicht als eine Salzbildung, sondern als einen Verteilungsvorgang aufgefaßt. Cohnheim und Krieger bezeichneten die Eiweißkörper als Pseudobasen und Pseudosäuren im Sinne von Hantzsch, um dadurch verständlich zu machen, daß das Eiweiß in wässeriger Lösung ein Nichtelektrolyt, in saurer eine Base, in alkalischer eine Säure ist. Die Feststellung von Bredig und Winkelblech, daß sich das Glykokoll und die übrigen einfachen Aminosäuren genau so verhalten, hat diese Hypothese überflüssig gemacht, und das scheinbar rätselhafte Verhalten des Eiweiß auf das seiner Konstituenten zurückgeführt.

---

[1]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 72, 51 (1898). — [2]) K. Spiro und W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 233 (1898). — [3]) E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beiträge 3, 193 (1902).

Die hydrolytische Dissoziation ist bei folgenden Erscheinungen von Bedeutung:

1. Zwischen dem Wasser, den Säuren und Basen und dem Eiweiß besteht für die jeweilige Konzentration ein Gleichgewichtszustand, der verschoben wird, sobald sich einer der Faktoren ändert. Infolgedessen ist es unmöglich, die Azidität oder Basizität einer Eiweißlösung zu titrieren. Denn mit jedem Kubikzentimeter NaOH, den man zu einer salzsauren Eiweißlösung hinzusetzt, verringert sich der Salzsäureüberschuß, vermehrt sich daher die Dissoziation, bis schließlich nahezu alle Salzsäure vom Eiweiß abgespalten, also frei wird und die Titration die volle Azidität der vorhandenen Salzsäure ergibt, gleich als wäre das basische Eiweiß gar nicht vorhanden. Hiervon macht man Gebrauch bei der Aziditätsbestimmung im Mageninhalt, der salzsaures Eiweiß und salzsaure Albumosen neben überschüssiger Salzsäure enthält: bei der Titration mit Rosolsäure oder Phenolphthalein zählt das salzsaure Eiweiß als Salzsäure mit, die sog. Gesamtazidität. — Da jeder Zusatz den Gleichgewichtszustand verschiebt, dürfte man, wie v. Rhorer bemerkt, zur Basizitätsbestimmung des Eiweiß kinetische, d. h. Methoden, die auf der Entfernung oder dem Verbrauch einer der Komponenten beruhen, eigentlich nicht anwenden. Infolgedessen ist die Basizität des Eiweiß von Sjöqvist und Bugarszky und Liebermann durch Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit salzsaurer Eiweißkörper, von Cohnheim durch Messung der Zuckerinversion gemessen worden, die die überschüssige Salzsäure bewirkt. Beide Methoden sind recht kompliziert, und es hat sich ergeben, daß man Resultate von meist hinreichender Genauigkeit auch auf andere Weise erzielen kann. Cohnheim und Spiro und Pemsel haben die salzsauren Eiweißkörper ausgesalzen, was bei ihnen ebensogut möglich ist wie bei den Eiweißen selbst, und im Filtrat die überschüssige Salzsäure titriert. Noch bequemer ist die Methode von Cohnheim und Krieger, die salzsauren Eiweißkörper mit den neutralen Alkaloidreagentien zu fällen und im Filtrat die Salzsäure zu bestimmen. Die Reaktion erfolgt nach der Gleichung:

Salzsaures Eiweiß + phosphorwolframsaures Calcium
= phosphorwolframsaures Eiweiß + Chlorcalcium.

Das unlösliche phosphorwolframsaure Eiweiß fällt aus, und man titriert nun, unbehindert von der hydrolytischen Dissoziation, im Filtrat die überschießende Säure. Mittels dieser Methode sind die Zahlen von Erb bestimmt worden. Sie ist auch für die Albumosen des Mageninhalts anwendbar [1]).

Eine noch einfachere Methode endlich wird seit Jahren zu klinischen Zwecken angewendet, die Titrierung salzsaurer Eiweißlösungen mit bestimmten Indikatoren „für freie Salzsäure", Phlorogluzinvanillin,

[1]) O. Cohnheim und H. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900); Münchener medizin. Wochenschr. 1900, S. 381.

Tropäolin, Kongorot, Methylviolett u. a., von denen das Günzburgsche Reagens (Phloroglucinvanillin) und Tropäolin nach Cohnheim und Cohnheim und Krieger annähernd richtige Werte liefern. — Das Basenbindungsvermögen ist von Bugarszky und Liebermann durch Leitfähigkeitsmessung, von Spiro und Pemsel durch Aussalzen bestimmt worden.

2. Die Alkaloidreagentien bilden mit Eiweiß unlösliche Salze; bei mangelndem Säureüberschuß aber werden diese hydrolysiert und bleiben daher in Lösung. So schwache Basen wie die Eiweißkörper erfordern infolgedessen einen gewissen Säureüberschuß, um durch Phosphorwolframsäure usw. ausgefällt zu werden. Neutrale phosphorwolframsaure, pikrinsaure, gerbsaure Salze, Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium, Ferrocyankalium fällen kein Eiweiß, sie tun es nur bei saurer Reaktion. Die Reagentien sind daher Jodquecksilberjodkalium und Salzsäure, Ferrocyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphorwolframsäure. Eine schwache Säure, wie Essig- oder Milchsäure, kann die Salzsäure nach v. Rhorer nicht ersetzen. Nur die basenreichen Histone sind so starke Basen, daß sie auch bei neutraler Reaktion gefällt werden; die noch stärker basischen Protamine fallen sogar bei alkalischer Reaktion, verhalten sich also wie die Alkaloide. Die im Eiweiß enthaltenen Basen werden vollständig ebenfalls nur durch Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure gefällt. — Auch einmal gebildete Niederschläge zersetzen sich ohne genügenden Säurcüberschuß; ein durch Phosphorwolframsäure hervorgerufener Niederschlag löst sich wieder auf, wenn er anhaltend mit Wasser gewaschen wird. Daß die Phosphorwolframate selbst hydrolysiert werden, wiederlegt die Einwände, die v. Rhorer gegen Erbs' Hydrolysebestimmungen mittels phosphorwolframsaurcn Calciums erhoben hat.

Daß sich derart feste Eiweißsalze durch Wasser zerlegen lassen, spielt beim Arbeiten mit Eiweißkörpern eine große Rolle. Eiweißniederschläge enthalten meist große Mengen anderer Körper, anorganische Säuren und Basen, Farbstoffe. Zucker, Glykogen, Lecithin, andere Eiweißkörper, Fermente usw. Durch anhaltendes Waschen lassen sie sich mehr oder weniger vollständig entfernen. Man hat sie daher nicht als chemisch gebunden ansehen wollen und hat von einem mechanischen Mitgerissenwerden gesprochen. Die Erfahrungen Jacobys[1]) u. a. über Reinigungen von Fermenten beweisen, daß dem nicht so sein kann. Die dem Eiweiß beigemengten Körper befinden sich in chemischer, wenn auch durch Hydrolyse zu lockernder Verbindung mit ihm, und das erklärt die Schwierigkeit ihrer Entfernung. Von dem Verhalten zu Farben wird unten noch die Rede sein.

---

[1]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 135, 166 (1900): Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **46**, 28 (1901); Hofmeisters Beiträge **1**, 51 (1901).

Neben den bisher geschilderten Salzen sind nun noch andere beschrieben worden, bei denen die Säure bzw. Base in viel kleinerer Menge vorhanden ist, dafür aber nicht so leicht abgespalten werden kann. Dahin gehören die von Osborne[1]) untersuchten Chloride, Dichloride, Sulfate und Nitrate, Natron- und Kalisalze des Edestins, in denen er das Äquivalentgewicht des Eiweiß zu 14300 bis 7000 berechnet, und aus denen die Säure bzw. Base auch durch starke Verdünnung und langes Waschen schwer zu entfernen ist. Ähnliche Salze des denaturierten Eieriweiß mit Kupfer beschreibt Harnack[2]), mit Natrium Werigo[3]); sie berechnen in guter Übereinstimmung das Äquivalentgewicht des Eiweiß zu 4748. Das Äquivalentgewicht des Kaseins berechnen nach derartigen Calcium-[4])[5]) und Ammoniumsalzen[6]) Hammarsten[4]), Söldner[5]) und Salkowski[6]) übereinstimmend auf etwa 5100, während es bei Basenüberschuß nach Spiro und Pemsel nicht über 1178 beträgt. Schwankendere Zahlen fanden Bülow[7]) für die Chloride, Chittenden und Whitehouse[8]) für die Schwermetallsalze des Eieriweiß.

Im Gegensatz zu den früher geschilderten reagieren diese Salze alle ungefähr neutral, auch die des Kaseins, das in freiem Zustande deutlich sauer ist. Neben diesen Salzen beschreiben die genannten Autoren auch solche mit größerem Metallgehalt, die bereits deutlich alkalisch reagieren. — Bei diesen Salzen kann es sich um zweierlei handeln. Entweder ist die gefundene geringe Menge von Säure oder Base nur der letzte Rest, der auch bei starker Hydrolyse noch nicht abgespalten ist, und die relative Konstanz der Werte erklärt sich nur aus der durch die Löslichkeit usw. gegebenen gleichmäßigen Behandlung. Oder die sauren bzw. basischen Gruppen des Eiweiß zeigen Differenzen: eine unter ihnen bildet stabile Salze, während die anderen der geschilderten weitgehenden Hydrolyse unterliegen. Es ist S. 65 erwähnt, daß die Möglichkeit solcher Differenzen unter den Aminosäuren gegeben ist, auch wenn man nicht noch etwaige Sulfogruppen heranziehen will.

Wie den Aminosäuren, läßt sich auch den Eiweißkörpern durch Formaldehyd der basische Charakter mehr oder weniger nehmen. Es resultieren nach Schiff[9]), Blum[10]), Benedicenti[11]) und Schwarz[12]) Methyleneiweiße von überwiegend saurem Charakter.

---

[1]) T. B. Osborne, Journ. Amer. Chem. Soc. **21**, 486 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 241 (1901). — [2]) E. Harnack, ibid. **5**, 198 (1881); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3745 (1890); Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 299 (1894). — [3]) B. Werigo, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 127 (1891). — [4]) O. Hammarsten, Ges. d. Wiss. zu Upsala, 1877. — [5]) F. Söldner, Dissertation. Erlangen 1888. — [6]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [7]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [8]) R. H. Chittenden u. H. H. Whitehouse, Malys Jahresber. f. Tierchem. **17**, 11 (1887). — [9]) H. Schiff, Liebigs Ann. **319**, 287 (1901). — [10]) F. Blum, Zeitschr. f. phys. Chem. **22**, 127 (1896). — [11]) A. Benedicenti, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 217. — [12]) L. Schwarz, Zeitschr. f. phys. Chem. **31**, 460 (1900).

Die Fähigkeit, mit Säuren und Basen als Kation und Anion Verbindungen eingehen zu können, kommt allen Eiweißkörpern und ihren eiweißähnlichen Derivaten ohne Ausnahme zu, wie bei den Aminosäuren kann aber der saure oder basische Charakter in einem Eiweiß überwiegen. So sind die Nucleoalbumine und Mucine ausgesprochene Säuren, die durch Säuren gefällt werden, sich in Alkalien sehr leicht lösen, Kohlensäure austreiben und Lackmuspapier röten. Dasselbe gilt in schwächerem Maße von dem Globulin und wieder sehr deutlich von den Nucleoproteiden, die als Paarling die Nucleinsäure, eine ziemlich starke Säure, enthalten. Die Albumine scheinen neutral, eher schwach alkalisch zu reagieren. Dagegen sind die Histone basische Körper, die durch Alkalien gefällt werden und sich in Säuren lösen; noch stärker basisch sind die in ihrem Bau abweichenden Protamine; beide bilden als Salze der Nucleinsäure manche Nucleoproteide. Die Albumosen enthalten sowohl saure wie basische Substanzen, ihr Gemenge reagiert in der Regel schwach alkalisch. Die Siegfriedschen Peptone sind kräftige Säuren, aus ihnen geht durch Säurespaltung das Kyrin, eine starke Base, hervor. Es sei aber ausdrücklich betont, daß der Doppelcharakter auch bei diesen Körpern erhalten bleibt und sie daher mit Säuren und mit Basen alle Salze bilden können. Nur ist die eine oder die andere Funktion stärker ausgeprägt.

## 2. Die einzelnen Salze.

Die Chloride, Nitrate, Sulfate aller Eiweißkörper sind in Wasser viel löslicher als die reinen Eiweißkörper; im Gegensatz zu den meisten neutralen Eiweißen auch in ziemlich starkem Alkohol, die salzsauren Peptone nach Paal[1]) auch in absolutem Methylalkokol und Methylalkohol und Eisessig. Das nach Krieger[2]) dargestellte kristallisierte Serumalbumin ist nach Mörner[3]) das Sulfat des Eiweiß, das nach Hopkins und Pinkus[4]) kristallisierte Eieralbumin das Acetat. Daß die Magenverdauung salzsaure Albumosen und Peptone bildet, ist schon erwähnt. Unlöslich sind die Eiweißsalze der Phosphorwolframsäure und der anderen Alkaloidreagentien, worauf eben ihre Anwendung als Fällungsmittel beruht. In Alkohol sind die phosphorwolframsauren Peptone nach Cremer[5]) löslich. Die von Lorenz[6]) und Fuld[7]) beschriebenen Metaphosphate, die deutliche Hydrolyse zeigen, sind bei den Nucleoproteiden erwähnt.

Noch wichtiger sind die Salze der Eiweißkörper mit Ammoniak,

[1]) C. Paal, Bericht d. deutschen chem. Ges. **25**, II, 1202 (1892). — [2]) H. Krieger, Straßburger Dissertat., 1899. — [3]) K. A. H. Mörner, Zeitschrift f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [4]) F. G. Hopkins and S. N. Pinkus, Journ. of Physiology **23**, 130 (1898). — [5]) M. Cremer, Münchener Ges. f. Morphol. u. Physiol. 1898, H. III. — [6]) R. Lorenz, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **47**, 189 (1890). — [7]) E. Fuld, Hofmeisters Beitr. II, 155 (1902).

Alkalien oder Erdalkalien, weil die sauren Eiweiße, die Nucleoalbumine, die Mucine u. a. in dieser leicht löslichen Form in der Natur vorkommen. Der natürliche Schleim ist nach Friedrich Müller[1]) ein Alkalisalz des Mucins, das Kasein der Milch nach Hammarsten[2]), Lehmann[3]) u. a. kaseinsaurer Kalk. Auch die Reservestoffe der Pflanzensamen, die kristallinischen Phytovitelline, scheinen stets in der Form ihrer Kalk- und Magnesiasalze vorzukommen[4]) und kristallisieren auch bei künstlichen Kristallisationsversuchen am besten als solche. Osborne[5]) macht mit Recht darauf aufmerksam, wie oft man derartige Salze der Eiweiße untersucht hat, während man die freien Eiweiße vor sich zu haben glaubte. Mit den Schwermetallen bildet das Eiweiß unlösliche Salze, auf deren Entstehung die Fällungsreaktionen mit dem Eisenchlorid, Kupfersulfat usw. beruhen.

Auch organische Basen können mit dem Eiweiß Salze bilden; Spiro[6]) beobachtete Salze des denaturierten Eiweiß, der „Albuminsäure", mit Cholin, Pyridin, Anilin; ferner mit basenähnlichen Stoffen: Urethan, Harnstoff, Sulfoharnstoff; außerdem mit Senföl. Über die Bedeutung dieser Basen, der Kalksalze usw. für die Koagulation siehe Kapitel VII.

### Die Salze der Eiweißkörper mit Anilinfarben.

Wenn auch schon längst (Ehrlich, Lilienfeld, Heine u. a.) die histologischen Färbungen als mikrochemische Reaktionen bezeichnet worden sind, hat doch erst M. Heidenhain[7]) in großen Versuchsreihen gezeigt, daß die meisten der in der Mikroskopie gebräuchlichen Farben mit den Eiweißkörpern der Gewebe gefärbte Salze bilden. Er hat einmal in Eiweißlösungen derartige Salze entstehen lassen, und er hat dann festes Eiweiß, sei es in Suspension, sei es in Form mikroskopischer Schnitte, in Farblösungen gebracht und dann ebensogut eine chemische Reaktion gesehen, als wenn er Salzsäure durch unlösliches Silberoxyd zu unlöslichem Silberchlorid neutralisierte. Auch hier spielt wieder die Doppelnatur der Eiweißkörper eine Rolle, indem sie als Säuren mit Farbbasen, als Basen mit Farbsäuren reagieren. Den besten Beweis bilden die Fälle, in denen die Salze anders gefärbt sind als die freien Basen oder Säuren. So sind die Salze der Nilblaubase blau, die freie Base dagegen

---

[1]) Fr. Müller, Schleim der Respirationsorgane; Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg 1896, S. 53. — [2]) O. Hammarsten, Kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala 1877, Sep.-Abdr. — [3]) W. Hempel und J. Lehmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [4]) O. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 205 (1877); G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. **131** (2. F., 32), 97 (1881). — [5]) T. W. Osborne, Journ. of the Amerie. Chem. Soc. **21**, 486 (1899). — [6]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 182 (1900). — [7]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115 bis 230 (1902); **96**, 440 (1903); Münchener Medizin. Wochenschr. 1902, Nr. 11; Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskop. u. mikrosk. Technik **19**, 431 (1902).

rot; bringt man nun die rote Base mit einer Eiweißlösung zusammen, so bildet sich eiweißsaures Nilblau, die Flüssigkeit wird blau, gerade so gut, als ob man die Lösung der Nilblaubase angesäuert hätte. Ein Beispiel für die umgekehrte Reaktion ist das Kongorot. Hier ist die freie Kongosäure blau, wird aber sofort rot, wenn Eiweiß hinzugefügt wird. Festes Eiweiß, z. B. mikroskopische Schnitte, färbt sich durch Kongosäure rot, während die Lösung die überschüssige blaugefärbte Säure enthält.

Selbstverständlich sind auch hier die Gesetze der hydrolytischen Dissoziation maßgebend. Die sauren Farbstoffe wirken gut nur in saurer Lösung. Denn in neutraler Lösung hydrolysiert das gebildete farbsaure Eiweiß, und je nach der Stärke der Farbsäure kommt gar keine oder nur eine unbedeutende Färbung zustande. Säureüberschuß drängt die Hydrolyse zurück, stellt so das Salz wieder her und läßt die Salzfarbe erscheinen. Auch hier ist das Verhalten einer Eiweißlösung zu Kongorot ein deutliches Beispiel: eine Lösung von kongosaurem Eiweiß zeigt die hellrote Salzfarbe sogar, wenn die Lösung durch Essigsäure oder Salzsäure deutlich sauer ist. In einer roten alkalischen Nilblaulösung sind Eiweißflocken umgekehrt blau gefärbt. Die Heidenhainschen Arbeiten enthalten eine Fülle von Beispielen für die Gesetze der Dissoziation. Ein Teil der Anilinfarben, hauptsächlich der sauren, bildet nun außerdem mit Eiweiß unlösliche Salze und fällt daher Eiweißkörper wie die Alkaloidreagentien. Die starke Färbung dieser Niederschläge macht sie leicht kenntlich und die Proben daher sehr empfindlich (s. S. 7 u. 8).

Nun ist oben schon von den chemischen Differenzen der Eiweißkörper die Rede gewesen. Da sie alle Basen und Säuren sind, müssen sie alle mit jedem dieser Farbstoffe ein gefärbtes Salz bilden, und man sieht ja auch in der Tat bei den meisten Färbungen die Gewebe sich zunächst diffus färben. Aber diese Färbung ist nicht gleichmäßig beständig. Angenommen die Färbung durch einen basischen Farbstoff, so werden beim Auswaschen die Salze der schwach sauren, mehr basischen Eiweißkörper stärker hydrolysiert, als die der ausgesprochenen Säuren, sie geben ihren Farbstoff leicht ab, während ihn bei der gleichen Verdünnung die sauren Eiweiße festhalten. Versetzt man in Alkohol suspendierte Flocken von neutralem Eieralbumin und saurem Kasein gleichzeitig mit Kongo und mit Nilblau, macht abwechselnd sauer und alkalisch und spült dann gut aus, so ist das Kasein durch Nilblau blau, das Albumin durch Kongo rot gefärbt. Durch die Fixierung werden die Eiweißkörper der Gewebe koaguliert, aber ihr chemischer Charakter wird dadurch nicht geändert (vgl. Kapitel VII). Vielmehr werden die Unterschiede zwischen den Eiweißen durch saure Fixierungen oder durch Formaldehyd, das den basischen Charakter schwächt, eher noch hervorgehoben. Heidenhain und vor ihm Maschke[1]) und Wich-

[1]) O. Maschke, Botanikerzeitung 17, 21 (1859).

mann[1]) haben die leichte Anfärbbarkeit denaturierter fester Eiweiße beschrieben: sie entreißen die Farbstoffe der über ihnen stehenden Lösung.

Die durch basische Anilinfarben leicht färbbaren Gewebe sind nach Heidenhain die Kerne, die Schleimsubstanzen, Knorpel, Amyloid und die Dotterbestandteile: sie enthalten in den Nucleoproteiden, Nucleinsäuren, Mucinen, Mucoiden und Vitellinen ausgesprochene Säuren.

Im übrigen kann auf die chemische Begründung der histologischen Färbungs- und Härtungsmethoden hier nicht eingegangen werden; es sei auf das Buch von Mann[2]) verwiesen, den ersten Versuch, die Fragen systematisch zu behandeln, nachdem vereinzelte frühere Versuche [Heine[3])] auf Schwierigkeiten gestoßen waren. Welche Erfolge die Behandlung mikroskopischer Färbungen als chemischer Reaktionen erzielen kann, hat Bethe[4]) gezeigt. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen: die elektive Färbung der Gewebe beruht auf den Nuancen der Basizität und Acidität der Eiweißkörper.

---

[1]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **27**, 575 (1899). — [2]) G. Mann, Physiological Histology, methods and theory, Oxford 1902. — [3]) L. Heine, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **21**, 494 (1896). — [4]) A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig, 1903.

Kapitel VI.

# Die Halogeneiweiße und Verwandtes.

Im Anschluß an ältere Beobachtungen von Böhm und Berg[1]) haben Blum[2]), Hofmeister[3]) und sein Schüler Kurajeff[4]), Liebrecht[5]), Hopkins[6]), Schmidt[7]) und Oswald[8]) halogenierte Eiweißkörper dargestellt. Baumann[9]), Drechsel[10]) und Harnack[11]) haben gezeigt, daß Jodeiweiße auch in der Natur vorkommen, in der Schilddrüse der Wirbeltiere und in den Gerüsten von Schwämmen und Korallen.

Die Halogeneiweiße entstehen, wie Blum und Hofmeister übereinstimmend gezeigt haben, dadurch, daß in einem oder mehreren der aromatischen Komplexe des Eiweiß ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert werden. Die so gebildeten Produkte verhalten sich wie die halogensubstituierten Benzole überhaupt, sie geben keine Fällungen mit Silbernitrat, sondern gestatten den Nachweis des Halogens erst nach erfolgter Verbrennung.

## Jodeiweiße.

Blum und Hofmeister haben die Jodierung so vorgenommen, daß sie ein Gemenge von jodsaurem Kalium und Jodkalium bei 40 bis 50° auf Eiweiß einwirken ließen. Dabei tritt ein Teil des Jod substituierend in das Eiweiß ein, ein anderer Teil aber wird zu Jodwasserstoff, und da dieser das Eiweiß spalten könnte, hat Hofmeister

[1]) R. Böhm und F. Berg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 5, 329 (1876). — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] 56, 393 (1897); [2] 57, 365 (1898); F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 288 (1899). — [3]) F. Hofmeister, ibid. 24, 158 (1897). — [4]) D. Kurajeff, ibid. 26, 462 (1899); 31, 527 (1901). — [5]) A. Liebrecht, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1824 (1897). — [6]) F. G. Hopkins, ibid. 30, II, 1860 (1897); Derselbe und S. N. Pinkus, ibid. 31, II, 1311 (1898). — [7]) C. H. L. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 55 u. 194 (1901); 35, 386 (1902); 36, 343 (1902). — [8]) A. Oswald, Hofmeisters Beitr. III, S. 391 (1903); III, S. 514 (1903). — [9]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 319 (1895); Derselbe und E. Roos, ibid. 21, 481 (1896); E. Baumann, ibid. 22, 1 (1896). — [10]) Drechsel, Zeitschr. f. Biol. 33, 84 (1896) (II u. III). — [11]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 412 (1898).

Magnesiumkarbonat zugesetzt; Blum läßt die Reaktion von vornherein bei Gegenwart von überschüssigem Natriumbikarbonat verlaufen.

Die gebildeten Jodeiweiße sind braune, lockere Pulver, die in Wasser, Alkohol und Säuren nicht löslich sind, sehr leicht dagegen sich in Alkalien, Ammoniak oder kohlensauren Alkalien lösen und aus diesen ihren Lösungen durch Säuren gefällt werden, um sich im Überschusse wieder zu lösen. Sie geben die Fällungsreaktionen der übrigen Eiweißkörper, von den Farbenreaktionen die Biuretreaktion, die Molischsche Reaktion und die Xanthoproteinreaktion, nicht aber die Reaktionen von Millon und Adamkiewicz, auch nicht die Schwefelbleireaktion. In ihrer prozentischen Zusammensetzung zeigen sie, wenn man das Jod abzieht, keine bedeutenden Differenzen gegen den betreffenden unveränderten Eiweißkörper; der Schwefelgehalt bleibt unverändert. Das Jodkasein enthält nach Liebrecht noch Phosphor, das Jodhämoglobin nach Böhm und Berg und Hopkins und Pinkus noch Eisen.

Der Jodgehalt der Jodeiweiße wechselt. An einigermaßen reinen Eiweißkörpern liegen folgende Zahlen vor:

| | |
|---|---|
| Serumalbumin (Kurajeff) | 12 Proz. |
| Serumglobulin (Hopkins) | 13 bis 14 Proz. |
| Hämoglobin (Kurajeff) | 11 bis 12 „ |
| Eieralbumin (Hofmeister) | 8,93 Proz. |
| Eiereiweiß (Blum) | 7,1 „ |
| Muskeleiweiß (Blum) | 10 bis 11 Proz. |
| „ (Kurajeff) | 11 Proz. |
| Kasein (Blum) | 7 bis 7,5 Proz. |
| Kasein (Liebrecht) | 5,7 „ 8,7 „ |
| „ (Oswald) | 11 bis 13 „ |
| Leim (Oswald) | 1,3 „ 2,0 „ |
| Thyreoglobulin (Blum) | 6 „ 6,6 „ |
| Nucleohiston (Blum) | 11,22 Proz. |

Das Jodeieralbumin hat nach Hofmeister die Zusammensetzung C 47,92 Proz., H 6,6 Proz., N 14,27 Proz., S 1,26 Proz., J 8,93 Proz., woraus Hofmeister die Formel berechnet

$$C_{227}H_{370}J_4N_{48}S_2O_{75}.$$

Daneben existieren Körper mit viel höherem Jodgehalt, die das Halogen nur zum Teil in der gleichen festen Bindung enthalten, es vielmehr zum Teil sehr leicht abgeben. Dahin gehört das Perjodkasein von Liebrecht, mit einem Gehalt von 17,8 Proz. Jod.

Über den Vorgang der Jodierung ist folgendes bekannt: In den aromatischen Gruppen des Eiweiß, dem Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin, werden mehrere Wasserstoffatome durch Jod substituiert. Durch die gleiche Jodierungsmethode wie bei den Eiweißen erhielt Oswald aus dem Tyrosin ein Trijodtyrosin. Daß neben dem Tyrosin aber auch das

Phenylalanin Jod aufnimmt, bewies Oswald durch Jodierung der Heteroalbumose und des Leims, die kein Tyrosin und Tryptophan enthalten. Er schlägt vor, die leicht bestimmbare Jodzahl als Maß für die aromatischen Gruppen zu verwerten. Daß neben den aromatischen Gruppen auch noch andere Jod addieren, ist bisher nicht bekannt. Das Ausbleiben der Millonschen und der Adamkiewiczschen Reaktion beruht nicht auf der Substitution der Hydroxylgruppe im Tyrosin, sondern das Tyrosin und die entsprechend gebauten Körper geben, wie Blum und Vaubel gezeigt haben, die Millonsche Reaktion nicht, wenn beide Ortho- oder beide Metastellungen durch Halogen substituiert sind, sie tritt wieder auf, wenn das Halogen durch einen Druck von 5 bis 6 Atmosphären abgespalten wird. Die Jodeiweiße verhalten sich ebenso.

Über die sonstigen Veränderungen des Eiweiß durch die Jodierung besteht noch keine Klarheit, auch bedingt die Temperatur und die Dauer der Jodierung nach Kurajeff deutliche Unterschiede. Gewisse Zersetzungen des Eiweiß sind aber auch bei vorsichtiger Jodierung bei 40° und schwächst alkalischer Reaktion, wie sie Blum und Hofmeister ausführen, nicht zu vermeiden. Schon die Bildung von Jodwasserstoffsäure spricht für eine Oxydation des Eiweiß; nach Vaubel[1]) und Schmidt soll die Menge des hierbei entstandenen Jod- oder Bromwasserstoffs eine für die einzelnen Eiweiße charakteristische Jodierungs- bzw. Bromierungszahl liefern. Das Ausbleiben der Schwefelbleireaktion bei unverändertem Schwefelgehalt beweist, daß der Schwefel oxydiert oder sonstwie verändert wird. Schmidt beobachtete eine Abspaltung von Amidgruppen, wechselnd bei den einzelnen Eiweißen, außerdem die Bildung von Jodoform, Ameisen-, Essig- und Kohlensäure; auch der Kohlenstoff bleibt nicht unverändert. Das Verhältnis C:N ist beim Serumalbumin unverändert, beim Eieralbumin stark herabgesetzt. Gegen Säuren sind die Jodeiweiße sehr unempfindlich. Beim Hämoglobin sah Kurajeff nebenher eine Jodierung des Hämatins.

Durch die Pepsin- und Trypsinverdauung wird nach Hofmeister und Kurajeff ein Teil des Jod abgespalten und außerdem jodierte Albumosen und Peptone gebildet. Oswald hat alle nach Pick dargestellten Albumosen, außerdem Peptone und einen abiureten Körper, also wohl ein Peptid, jodieren können.

Die Heteroalbumose enthält 10,27 Proz., die Protalbumose 12,48 Proz. Jod, ein auffallend geringer Unterschied, da ja die Protalbumose alles Tyrosin und Tryptophan, die Heteroalbumose nur Phenylalanin enthält. Von den Produkten der Trypsinverdauung erwies sich außer Tyrosin noch ein anderer Körper als jodierbar. Im Stoffwechsel wird das Jod vollständig abgespalten und als Jodalkali ausgeschieden; nur sehr große Gaben von Jodeiweiß gehen unzersetzt in den Harn über.

---

[1]) W. Vaubel, Zeitschr. f. analyt. Chem. 40, 470 (1901); Zit. nach Chem. Zentralbl. 1901, II, S. 711.

Physiologisch sind die künstlichen Jodeiweiße indifferent, bzw. wirken nicht anders als Jodsalze; doch erfolgt die Verbrennung des jodierten nach Falta[1]) langsamer als die des einfachen Eiweiß. — Durch Säurespaltung wird, wie durch die Fermente, Jod frei; bei der Spaltung eines Chlorkaseins durch rauchende Salzsäure sah Panzer[2]) gechlorte Fettsäuren neben und statt der Aminosäuren auftreten. Daneben entsteht nach Hofmeister und Oswald ein jodierter Körper, der die Eigenschaften eines Peptons hat, aber noch nicht rein dargestellt werden konnte. Ganz ähnlich ist das Kaseojodin, das Liebrecht aus Jodkasein darstellte; auch das Jodalbacid Blums soll nach Oswald hierher gehören.

Unter den in der Natur vorkommenden Jodeiweißen hat die größte Bedeutung das von Baumann entdeckte, später von Oswald[3]) in Hofmeisters Institut näher beschriebene Thyreoglobulin der Schilddrüse. Es enthält nur 1,75 Proz. Jod, also im Vergleich zu den künstlichen Jodeiweißen viel weniger Jod und ist daher nach Blum noch weiterer Jodsubstituierung fähig; dementsprechend ist es weniger sauer als die maximal jodierten Eiweiße, hat aber sonst die gleichen Eigenschaften. An diesem Jodeiweiß haftet die der Schilddrüse eigentümliche physiologische Wirkung. Doch hat Roos[4]) gegenüber Blum[5]) gezeigt, daß sie von dem Jodgehalt der Schilddrüse unabhängig ist. Ein dem Kaseojodin vergleichbares Spaltungsprodukt des Thyreoglobulins ist das Jodothyrin, das Baumann direkt aus der Schilddrüse, Oswald durch Säurespaltung aus dem Thyreoglobulin darstellte; es enthält 14,2 Proz. Jod, in Wasser und Säuren ist es unlöslich, in Alkalien dagegen löslich. Es besitzt noch die physiologische Wirksamkeit des Thyreoglobulins.

Ferner wurde von Drechsel[6]) im Gerüste der Gorgonia Cavolinii, einer Koralle, ein jodiertes Keratin gefunden, das Gorgonin. Auch in anderen, westindischen, Korallenarten fand Mendel[7]) Jod. Das Gorgonin zeigt die Eigenschaften des Keratins, enthält aber daneben fast 8 Proz. organisch gebundenes Jod, ältere, festere Gerüstteile vielleicht noch viel mehr. Die kristallinischen Spaltungsprodukte des Gorgonins siehe Tabelle S. 47. Neben ihnen entsteht durch Säurespaltung die Jodgorgonsäure, die Drechsel für Jodaminobuttersäure hielt, was Henze[8]) indessen nicht bestätigen konnte.

Ebenso enthalten nach Baumann[9]), Harnack[9]) und Hundes-

---

[1]) W. Falta, Naturf. Ges. zu Basel XV, H. 2 (1903). — [2]) T. Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 131 (1901). — [3]) A. Oswald, ibid. **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901) (daselbst die frühere Literatur). — [4]) E. Roos, ibid. **28**, 40 (1899). — [5]) F. Blum, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **77**, 70 (1899) [vgl. auch A. Oswald, ibid. **79**, 450 (1900)]. — [6]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. **33**, 84 (1896). — [7]) L. B. Mendel, Amer. Journ. of Physiol. **4**, 243 (1900). — [8]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 60 (1903). — [9]) E. Harnack, ibid. **24**, 412 (1898).

hagen[1]) die Schwämme ein Jodeiweiß, aus dem Harnack das Jodospongin darstellte. Das Jodospongin hat die Zusammensetzung

C 47,66, H 6,17, N 9,93, S 4,54, J 9,01, O 22,69 Proz.

Es ist kein eigentliches Jodeiweiß, sondern ein aus der ursprünglichen Substanz abgespaltenes Produkt, womit der selbst für ein Keratin hohe Schwefelgehalt, der niedere N-Gehalt und das Fehlen der Biuretreaktion zusammenhängt. Die Schwefelbleireaktion ist positiv, sonst keine der Eiweißreaktionen. Bemerkenswert ist, daß das Verhältnis J:S im ganzen Schwamme das gleiche ist wie im Jodospongin, daß also „das Jod nur von den schwefelhaltigen Atomgruppen der organischen Substanz des Schwammes aufgenommen wird". Sie bilden dem Gewichte nach etwa ein Sechstel des gesamten ursprünglichen Moleküls.

Biologisch interessant ist hierbei die Eigenschaft der Schwämme, Korallen und der Säugetierschilddrüsen, das ihnen als Ion in kleinster Menge gebotene Jod zu entionisieren und äußerst reichlich zu binden. Daß das Gorgonin und das Jodospongin noch keineswegs das Maximum der Jodierung darstellen, zeigt die Beobachtung von Hundeshagen, der in tropischen Hornschwämmen 8 bis 14 Proz. Jod fand, während der Badeschwamm im ganzen nur 1,5 bis 1,6 Proz. enthält. Junge Schwämme und Korallen enthalten, wie die Schilddrüsen junger Tiere, erheblich weniger Jod.

## Andere Halogeneiweiße.

Ganz analog dem Jod lassen sich nun auch die anderen Halogene Brom, Chlor und Fluor in das Eiweißmolekül einführen, wie dies Blum und Vaubel[2]) und Hopkins[3]) gezeigt haben. Die Methode war im wesentlichen die gleiche wie bei der Jodierung, die Chlorierung erfolgt bereits bei Zimmertemperatur; auch auf elektrolytischem Wege ist Blum die Einführung gelungen. Der Halogengehalt der so erhaltenen Halogeneiweiße entspricht dem des Jodeiweiß; für das Eiereiweiß fanden

| Hopkins: | Blum: |
|---|---|
| 6,2 Proz. Jod, | 6 bis 7 Proz. Jod, |
| 3,84 „ Brom, | 4 „ 5 „ Brom. |
| 1,93 „ Chlor. | 2 Proz. Chlor, |
| | 1,2 Proz. Fluor. |

Eine Anzahl Fluoreiweiße hat Gans[4]) dargestellt. Neben diesen Bromeiweißen haben Hopkins und Pinkus auch hier höher haloge-

[1]) F. Hundeshagen, Zeitschr. f. angew. Chem. 1895, S. 473, zit. nach Chem. Zentralbl. 1895, II, S. 570. — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **56**, 393 (1897); **57**, 365 (1898). — [3]) F. G. Hopkins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1860 (1897); Derselbe und S. N. Pinkus, ibid. **31**, II, 1311 (1898). — [4]) L. W. Gans, Patentschrift, Chem. Zentralbl. 1901, I, S. 148.

nierte Körper mit locker gebundenem Brom dargestellt, die dem Perjodkasein entsprechen. Sie fanden folgenden maximalen Bromgehalt für die untersuchten Eiweiße:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Eieralbumin, kristallisiert . . . . . | 12,6 | bis 16,43 | Proz. |
| Serumalbumin . . . . . | 12,15 | „ 12,94 | „ |
| Serumglobulin . . . . . | 13,53 | „ 14,03 | „ |
| Kasein . . . . . | 11,17 | | |
| Albumosen . . . . . | 16,3 | „ 17,63 | „ |

Nach Harnack sind viele der technisch hergestellten Halogeneiweiße derartige Körper mit hohem, aber leicht abspaltbarem Halogen.

Habermann und Ehrenfeld[1]) und Panzer[2]) haben nascierendes Chlor auf Eiweiß einwirken lassen. Dabei wird ein Teil des Eiweiß gespalten, ein anderer, noch eiweißartiger Teil, aber substituiert. Er ist schwefelfrei, stark sauer, und rotbraun gefärbt (s. auch S. 50).

Auch die Brom- und Chloreiweiße sind braune oder graue Pulver; die Löslichkeitsverhältnisse, Fällungs- und Farbenreaktionen sind die gleichen wie die der betreffenden Jodeiweiße. Ebenso verhalten sie sich im Stoffwechsel; physiologisch sind sie indifferent, bzw. zeigen das Verhalten der betreffenden Chlor- und Bromsalze. Von einem Vorkommen in der Natur ist nichts bekannt, höchstens könnte man nach einer beiläufigen Angabe Drechsels die Existenz eines Chloreiweiß neben Jodeiweiß in dem Gorgoniaskelett vermuten.

### Nitrosubstitutionsprodukte.

In analoger Weise wie durch Halogene werden Eiweißkörper durch Nitrogruppen substituiert, wie dies früher von Löw[3]), in neuester Zeit sehr eingehend von v. Fürth[4]) beschrieben ist. Löw nennt die Produkte Trinitroalbumin und Hexanitroalbuminsulfosäure. v. Fürth erhielt, indem er der Salpetersäure Harnstoff hinzufügte und so das Auftreten von salpetriger Säure hintanhielt, ein Nitrokasein von der Zusammensetzung

C 52,6, H 6,69, N 15,87, $NO_2$ 1,78, S 0,64, P 0,56, O 23,64 Proz.

Ohne Harnstoffzusatz findet eine weitergehende Spaltung statt; es entsteht Xanthoprotein, daneben aber in reichlicher Menge Albumosen und Peptone, die meist auch nitriert sind. Es liegen also die gleichen Verhältnisse vor, wie sie S. 66 für alle anderen Spaltungen des Eiweiß besprochen sind. Das Xanthoprotein und die anderen Nitrosubstitutionsprodukte haben sauren Charakter und zeichnen sich vor allem durch

[1]) J. Habermann und R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 467 (1901); R. Ehrenfeld, ibid. **34**, 566 (1902). — [2]) T. Panzer, ibid. **33**, 131 (1901); **33**, 595 (1901); **34**, 66 (1901); **35**, 84 (1902). — [3]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2] **3**, 180 (1871); [2] **5**, 433 (1872). — [4]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Habilitationsschrift, Straßburg 1899 (daselbst auch die ältere Literatur).

ihre gelbe Farbe aus, die in Rotbraun übergeht, wenn man die Lösung alkalisch macht. Sie zeigt also die Farbe der Xanthoproteinreaktion, die auf der Bildung derartiger Körper beruht. Ferner findet bei der Nitrierung eine Oxydation des Schwefels statt, so daß weder das Xanthoprotein noch die Nitroalbumosen trotz ihres Schwefelgehaltes die Schwefelbleireaktion geben; ebenso fehlt ihnen die Millonsche Reaktion, da das Tyrosin selbst nitriert ist; sonst zeigen sie die gewöhnlichen Eiweißreaktionen.

Das Xanthoprotein ergibt bei der Säurespaltung Leucin, Glutamin- und Asparaginsäure, dagegen kein Tyrosin, statt dessen das Xanthomelanin, ein Nitrierungsprodukt (vgl. S. 50), das bei der Kalischmelze Indol liefert; bei der Pepsin- und Trypsinverdauung entstehen nitrierte Albumosen und Peptone.

Physiologisch ist das Xanthoprotein nicht indifferent; 50 g, einem Hunde per os gegeben, rufen Vergiftungserscheinungen hervor, die dem Körper als solchem und nicht den Nitrogruppen zuzukommen scheinen. Im Harn erscheint dabei Xanthomelanin oder ein Verwandter desselben.

### Die Oxyprotsäure oder Oxyprotsulfonsäure.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit der Nitrierung hat die Oxydation des Eiweiß mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung. Brücke[1]) fand zuerst, daß dabei eine eigenartige Säure entstände, und Maly[2]), der den Vorgang eingehend untersucht und beschrieben hat, faßt diese, die er Oxyprotsäure, beziehentlich Peroxyprotsäure nennt, als ein ohne Spaltung entstandenes reines Oxydationsprodukt des Eiweiß auf. Später haben unter Bunges Leitung Bondzynski und Zoja[3]), von reinerem Material ausgehend, die Oxyprotsäure oder Oxyprotsulfonsäure wieder dargestellt, und Bernert[4]) hat in Hofmeisters Laboratorium gezeigt, daß dabei Albumosen und andere Spaltungsprodukte entstehen, die Oxyprotsulfonsäure also nur noch einem Teil des Eiweißmoleküls entspricht.

Wenn man Hühnereiweiß oder eine andere Eiweißlösung mit reichlichen Mengen Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur, bei stark alkalischer Reaktion, behandelt, so wird ein Teil des Eiweiß sehr rasch gespalten. Es finden sich einmal Albumosen und Peptone, und zwar lassen sich durch fraktionierte Ammonsulfatfällung dieselben Fraktionen erhalten wie bei der Pepsinverdauung, die auch das gleiche Verhalten

[1]) E. Brücke, Sitzungsber. d. Wien. Akad., Math.-naturw. Kl., III. Abteil., 83 (1881), Januar u. Februar. — [2]) R. Maly, Untersuchungen über die Oxydation des Eiweiß mittels Kaliumpermanganat, Monatsh. f. Chem. 6, 107 (1885); 9, 258 (1888); 10, 26 (1889). — [3]) St. Bondzynski u. L. Zoja, Über die Oxydation der Eiweißstoffe mit Kaliumpermanganat, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 225 (1894). — [4]) J. Bernert, Über Oxydation von Eiweiß mit Kaliumpermanganat, ibid. 26, 272 (1898).

zu den fällenden Reagentien haben wie die bekannten Verdauungsalbumosen und Peptone; nur daß sie auffallenderweise von Pikrinsäure nicht gefällt werden, während die anderen Alkaloidreagentien wirksam sind. Dagegen fehlt allen diesen Körpern die Schwefelbleireaktion, die Millonsche, die Xanthoproteinreaktion und die Reaktion von Adamkiewicz; sie geben die Biuretreaktion sehr schön, und ebenso alle, bis auf das Pepton B, dem sie ja auch sonst fehlt, eine sehr intensive Reaktion nach Molisch. Neben diesen eiweißähnlichen Körpern aber fanden sich stets auch einfache Spaltungsprodukte, Essigsäure und ihre höheren Homologen, Ammoniak, sowie die bekannten Diaminosäuren. Dies ist nicht auffallend, wenn man bedenkt, wie empfindlich die Eiweißkörper gegen jede Alkalieinwirkung sind, und daß bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat eine Temperatursteigerung von 12 bis 16° intensive chemische Reaktionen anzeigt. Dagegen bleibt ein anderer Teil des Eiweiß im ungespaltenen Zustande zurück, und dies ist die Oxyprotsulfonsäure. Sie bildet in reinem Zustande ein lockeres, weißes, nicht hygroskopisches Pulver von stark sauren Eigenschaften; sie ist in Wasser und Salzen unlöslich, in Alkalien dagegen sehr leicht löslich, wird durch Säuren gefällt, was zu ihrer Reindarstellung gedient hat. Stärkere Säuren lösen wieder auf. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat bei schwach alkalischer Reaktion liegen für die Oxyprotsulfonsäure aus kristallinischem Serumalbumin bei 3,4 und 6,2, die aus unreinem Eiereiweiß zeigt eine reichlich vorhandene Fraktion mit den Fällungsgrenzen 2,8 und 4,2 und eine spärlich vorhandene mit den Grenzen 4,8 und 6,4, vermutlich von zwei verschiedenen Eiweißkörpern herrührend. Die Säure wird durch die üblichen Fällungsmittel gefällt, sie gibt die Biuretreaktion und eine sehr intensive Reaktion nach Molisch, nicht aber die Millonsche, die Adamkiewiczsche und die Xanthoproteinreaktion. Eigentümlich sind die Verhältnisse des Schwefels; Maly und Bernert fanden, daß die Schwefelbleireaktion ausbleibt, und sie nahmen daher eine Oxydation des gesamten, leicht abspaltbaren Sulfidschwefels an; Schulz[1]) dagegen gelang es, nachzuweisen, daß die Oxyprotsulfonsäure doch noch 0,33 Proz. abspaltbaren Schwefel enthält. Dies ist freilich weniger als vorher; offenbar ist gerade der leichtest angreifbare Teil verändert, und daher der negative Ausfall der Probe. Der prozentische Gehalt an Schwefel ist jedenfalls nicht verändert. Maly fand für seine Oxyprotsulfonsäure aus Hühnereiweiß

C 51,21, H 6,89, N 14,59, S 1,77, O 25,54,

Bondzynski und Zoja noch etwas niederen Stickstoff- und Kohlenstoffgehalt für das Oxydationsprodukt des reinen Eieralbumins, etwas höheren für das des Hämoglobins; immer aber bleibt das Verhältnis C : N unverändert, und der Schwefelgehalt zeigt keine Verminderung.

[1]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 86 (1899).

Wenn man nun diese Oxyprotsulfonsäure der weiteren Oxydation und Spaltung mit Kalilauge und Kaliumpermanganat unterwirft, so erhält man die Peroxyprotsäure; sie gibt von allen Farbenreaktionen des Eiweiß nur die Biuretreaktion; von Metallsalzen geben Quecksilbernitrat und -acetat, sowie Silbernitrat und die Bleiacetate Fällungen, von den Alkaloidreagentien nur Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Niederschläge, die im Überschusse der Säure löslich sind. Durch Quecksilberacetat und neutrales essigsaures Blei läßt sich der Körper in zwei verschiedene zerlegen.

Für seinen scheinbar einheitlichen Körper fand Maly

C 46,22, H 6,43, N 12,30, S 0,96, O 34,09,

also wieder ein gemeinsames Heruntergehen des Kohlen- und Stickstoffgehaltes, sowie eine Herabsetzung des Schwefelwertes auf die Hälfte.

Spaltet man die Oxyprotsulfonsäure mit siedender Salzsäure, so erhält man Leucin, Asparaginsäure und die Diaminosäuren, nicht aber Tyrosin. Beim Kochen mit Ätzbaryt liefert sie Leucin, Essigsäure, Kohlensäure und andere Säuren, beim Schmelzen mit Kali Pyrrol, aber kein Indol, Skatol oder Phenol, dagegen Benzoesäure. Die Peroxyprotsäure liefert bei der Barytspaltung Leucin, Glutaminsäure, Ameisensäure, Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure, Benzoesäure, Pyrrol, Ammoniak und viel Oxalsäure; außerdem erhielt Maly einen Körper, den er für Isoglycerinsäure hält. Auch ein Pyridinderivat soll entstehen.

Die Spaltung und Oxydation des Eiweiß mit Kalilauge und Permanganat verläuft demnach wie die Eiweißspaltungen. Einmal wird ein Teil des Eiweißmoleküls in der gewöhnlichen Weise gespalten; daß dabei die Spaltung zum Teil bis zu den Endprodukten fortgeschritten ist, zum Teil aber auch noch die Zwischenstufen erhalten sind, hat nichts Wunderbares. Der resistentere Teil des Eiweiß weist aber nun ebenfalls Veränderungen auf, er enthält anscheinend noch ebensoviel Schwefel wie das Ausgangsmaterial, aber dieser ist nur teilweise durch Kochen mit Bleiacetat und Natronlauge abzuspalten; er enthält ferner zwar noch einen aromatischen Kern, aber nicht die Oxyphenylgruppe. Das letztere kann vielleicht darauf beruhen, daß in dem Benzolkern eine Veränderung vorgegangen ist, entsprechend wie bei der Jodierung des Eiweiß. Wahrscheinlicher dürfte es sein, daß von den Gruppen des Eiweißmoleküls die eine, die bei allen Prozessen leichter spaltbare Hemigruppe, wegoxydiert, die anderen aber, die resistente Antigruppe und ein kohlehydrathaltiger Komplex, übrig geblieben sind. Von den zwei aromatischen Komplexen ist der hydroxylierte der Hemigruppe verschwunden, der andere aber erhalten geblieben. Auch die prozentische Zusammensetzung der gebildeten Produkte würde mit dieser Vermutung übereinstimmen, da ja nach Pick (s. S. 89) die Anti- und Hemigruppe in bezug auf ihre prozentische Zusammensetzung, besonders

auch ihren Schwefelgehalt, sieh kaum unterscheiden. Ob der höhere Sauerstoffgehalt auf einer wirkliehen Oxydation beruht, oder darauf, daß der kohlehydrathaltige Komplex in dem verkleinerten Molekül stärker hervortritt, ist ungewiß.

### Das Oxyprotein.

Unter Wiederaufnahme älterer, unbeaehtet gebliebener Arbeiten von Chandelon und Wurster hat Schulz[1]) kristallisiertes Eieralbumin mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und dabei einen Körper erhalten, den er Oxyprotein nennt. Bei der Oxydation in saurer und alkalischer Lösung wird das Eiweiß gespalten. Es ist S. 49 bemerkt, daß Neuberg dabei als Umwandlungsprodukte der Aminosäuren Acetaldehyd und Isovaleraldehyd fand. Bei streng neutraler Reaktion konnte Schulz dagegen nichts von einer derartigen Spaltung bemerken. Es schied sich vielmehr, als er zu einer Eiweißlösung im Überschuß Wasserstoffsuperoxyd, am besten bei Gegenwart von etwas Platinmohr, hinzusetzte, bei Zimmertemperatur in Woehen, in der Wärme rascher, allmählich das gesamte Eiweiß als Niedersehlag ab, das sogenannte Oxyprotein. Die Analyse ergab bis auf einen höheren Sauerstoffgehalt keine Abweiehungen, und ebenso gibt es alle Eiweißreaktionen, auch die Millonsehe und die Schwefelbleireaktion. Es ist eine Säure, in Säuren, Wasser und Salzlösungen unlöslieh, sehr leieht löslich in Alkalien und kohlensauren Alkalien. Aus diesen seinen Lösungen wird es durch Säuren gefällt, vollständig indessen nur im Anfange, während naeh einigem Stehen in alkalischer Lösung ein Teil nicht mehr gefällt wird; im Unterschiede von dem Acidalbumin und vielen sauren Eiweißen wird es von Säuren nur in sehr großem Übersehusse wieder gelöst. Ferner werden die Alkalisalze des Oxyproteins durch geringe Mengen Kochsalz und andere Neutralsalze gefällt. Koaguliert werden kann es nicht. Die Alkaloidreagentien fällen, nicht aber die Sehwermetallsalze — Kupfer und Silber —, was vielleicht von dem Mangel an Neutralsalzen herrührt. Alkohol fällt das Alkalisalz nicht.

Schulz nimmt daher an, daß das Wasserstoffsuperoxyd tatsächlich nur eine Oxydation des Eiweiß ohne weitere Veränderung bewirkt, wobei etwa eine indifferente Gruppe dureh Sauerstoffeintritt saure Eigenschaften bekommt.

### Verbindungen mit Formaldehyd.

Blum[2]) hat zuerst beobachtet, daß Eiweiß auf Zusatz von Formaldehyd ungerinnbar wird; er nennt die entstehende Verbindung Methyleneiweiß. Nach ihm haben Benedicenti[3]), Baeh[4]). Weigle und

[1]) F. N. Schulz, Zeitsehr. f. physiol. Chem. 29, 86 (1899). Daselbst findet sich auch die frühere Literatur. — [2]) F. Blum, ibid. 22, 127 (1896). — [3]) A. Benedicenti, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 217. — [4]) Zitiert nach Schwarz.

Merkel[1]), Alsberg und Goldsmith[1]) und Lepierre[1]) die Methyleneiweiße untersucht, am eingehendsten in Hofmeisters Laboratorium Schwarz[1]), der auch die Wirkung von Acetaldehyd, Benzaldehyd und anderen Aldehyden beobachtet hat.

Wenige Tropfen Formalin — 40 Proz. Formaldehyd — machen mehrere Kubikzentimeter einer kristallinischen Serumalbuminlösung ungerinnbar. Dabei verschwindet das Aldehyd zum Teil sofort, zum Teil erst allmählich; als Maximum sah Schwarz, daß nach zwei Monaten 43 Moleküle Aldehyd auf 100 Moleküle N des Eiweiß aufgenommen werden. Das gebildete Methyleneiweiß koaguliert beim Erhitzen nicht, wird durch Alkohol in salzfreiem Zustande gar nicht, in salzhaltigem schwer gefällt und gibt die meisten Eiweißreaktionen. Das durch Acetaldehyd entstandene Äthyleneiweiß ist in Säuren und Alkalien schr leicht, bei neutraler Reaktion unlöslich, verhält sich aber wie denaturiertes Eiweiß; das Methyleneiweiß wird dagegen durch Salze nicht gefällt. Die höheren Aldehyde fällen Eiweiß und haben nur geringe Wirkung. Konzentrierte Eiweißlösungen werden von Formaldehyd in eine Gallerte verwandelt. Nach Schiff[2]) und Schwarz ist am wahrscheinlichsten der Eintritt des Aldehyd in eine $NH_2$-Gruppe, wodurch das Eiweiß in eine Säure verwandelt und gleichzeitig denaturiert wird. Doch betont Schwarz, daß auch noch andere Möglichkeiten vorliegen. Bemerkenswert ist nach Schwarz, daß die Halogeneiweiße kein Formaldehyd anlagern. Eine Abspaltung von irgendwelchen Gruppen aus dem Eiweiß findet bei der Aldehydwirkung nach Schwarz nicht statt. Durch Pepsin sind die Methylen- usw. Eiweiße verdaulich, nicht aber durch Trypsin, was indessen nach Schwarz vielleicht nur auf einer Zerstörung des Trypsins beruht.

Nach Spiro[3]) verbindet sich Eiweiß auch mit Estern, Ketonen, mehrwertigen Alkoholen, wie dem Zucker, und aromatischen Alkoholen, wie dem Resorzin.

Bechhold[4]) hat Phosphorsäureester des Eieralbumins beschrieben.

## Verbindungen des Eiweiß mit Eisen.

Außer den Salzen, die Eiweißkörper mit Eisen so gut wie mit anderen Metallen bilden, scheinen auch noch Verbindungen zu existieren, in denen das Eisen nicht Ion und daher mit den üblichen Reagentien nicht ohne weiteres nachweisbar ist. Es ist indessen nach Ascoli[5]) möglich, daß das Eisen gar nicht mit dem Eiweiß selbst in Verbindung steht, sondern mit der Nucleinsäure, bzw. dem Para- oder Pseudonuclein der Nucleoalbumine. Von diesen Verbindungen ist früher, ehe man die

---

[1]) L. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 460 (1900). (Daselbst auch die frühere Literatur). — [2]) H. Schiff, Liebigs Ann. 319, 287 (1901). — [3]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. IV, S. 300 (1903). — [4]) H. Bechhold, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 122 (1901). — [5]) A. Ascoli, ibid. 28, 426 (1899).

Differenz der Salze und der Nichtelektrolyte genauer kannte, sehr viel die Rede gewesen; die Bindung des Eisens, Jods usw. sollte in ihnen eine festere, „organische“ sein, und man schrieb den Eisenverbindungen, dem Hämatogen von Bunge[1]), dem Ferratin von Schmiedeberg[2]), eine ganz besondere Bedeutung für den tierischen Organismus zu; nur sie, nicht das eiweißsaure Eisen oder andere Eisensalze sollten resorbiert und im Stoffwechsel verwertet werden können. Indessen haben die Versuche von Gottlieb[3]), Voit[4]), Kunkel[5]), Abderhalden[6]) u. a. dargetan, daß dies unrichtig ist, daß vielmehr der Organismus Eisen so gut wie die Halogene als Ion aufnehmen und entionisieren kann, anderseits das nicht als Ion im Hämoglobin und anderen Zellbestandteilen enthaltene Eisen als Ion auszuscheiden imstande ist. — Weiteres über die Bindung des Eisens siehe bei den Nucleoproteiden, speziell der Plasminsäure. — Über die Verbindungen des Eiweiß mit Silber und mit Osmium vgl. S. 136.

---

[1]) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 49 (1884). — [2]) O. Schmiedeberg, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Patholog. und Pharmak. 33, 101 (1893). — [3]) R. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 371 (1891). — [4]) F. Voit, Zeitschr. f. Biol. 29, 325 (1892). — [5]) A. Kunkel, Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. 61, 595 (1895). — [6]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. Biologie 39, 113 (1899).

Kapitel VII.

# Die physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper.

In trockenem Zustande sind die Eiweißkörper weiße oder doch kaum gefärbte, lockere, voluminöse, nichthygroskopische Pulver. Einige Eiweißkörper sind in Kristallen bekannt (s. u.), die meisten amorph. Sie sind teils in Wasser, teils nur in Salzlösungen, in verdünnten Säuren und Alkalien löslich, unlöslich dagegen in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und allen übrigen sonst angewandten Lösungsmitteln. In stärkeren Alkalien und Säuren, sowie in Eisessig lösen sie sich unter Zersetzung auf. Beim Verbrennen hinterlassen sie einen charakteristischen Geruch nach verbrannten Haaren, bilden eine voluminöse, schwer verbrennliche Kohle und hinterlassen einen Aschenrückstand, der neben der Schwefelsäure, die aus dem Schwefel des Eiweiß hervorgeht, meist auch andere unorganische Elemente, Kalk, oft auch Phosphorsäure, enthält.

Gelöst diffundieren die genuinen Eiweißkörper gar nicht durch tierische Blase und vegetabilisches Pergament, gehören also nach der Bezeichnung von Graham[1]) zu den kolloidalen Körpern. Über diesen Begriff herrscht bekanntlich noch keine Einigkeit, da die meisten Autoren die Kolloide gar nicht als wirklich gelöst ansehen, während Zsigmondy[2]) das als unbewiesen dargetan hat. Für die Eiweißkörper ist die Frage entschieden; haben doch Sjöqvist[3]) und Bugarszky und Liebermann[4]) gezeigt, daß Eiweißlösungen den elektrischen Strom leiten und sowohl als Anionen wie als Kationen auftreten können, daß sie also zweifellose Lösungen bilden, die den Gesetzen von van't Hoff folgen. Gerade bei den Eiweißkörpern läßt sich auch der Übergang von den Kolloiden zu den Kristalloiden am besten demonstrieren. Ein Teil von ihnen zeigt alle Eigenschaften der Kolloide und kristallisiert; dem kristallisierten Eieralbumin weisen die Bestimmungen der „Goldzahl" von Schulz und Zsigmondy[5]) eine

[1]) O. Graham, Philosophical Transactions **151**, 1, S. 183 (1861). — [2]) R. Zsigmondy, Zeitschr. f. physikal. Chem. **33**, 63 (1900). — [3]) J. Sjöqvist, Skandinavisches Arch. f. Physiol. **5**, 277 (1894). — [4]) St. Bugarszky und L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [5]) F. Schulz und R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902).

Zwischenstellung zwischen Kolloiden und Kristalloiden zu. Das Kasein und die Mucine können nicht koaguliert werden wie die echten Eiweiße, aber verlieren durch „Denaturierung" doch ihren physikalischen Charakter. Und wenn man die Albumosen betrachtet, so hat man von der Heteroalbumose, die in neutraler Lösung gar nicht, in alkalischer und saurer äußerst langsam diffundiert, bis zu den leicht diffusibeln Peptonen alle Übergänge. Worin daher die Besonderheit des Kolloidcharakters beruht, ist unbekannt. Hofmeister[1]) sieht ihn darin, daß die betreffenden Körper die Neigung haben, auf die geringsten, sonst chemisch indifferenten Einflüsse, wie Wasserverdunstung, Berührung mit porösen Substanzen usw., unlöslich zu werden und sich in Form feinster, quellbarer Membranen und Partikelchen unlöslich auszuscheiden. Diese Eigenschaft sei es, die die Reingewinnung der Eiweiße und jedes Arbeiten mit ihnen so außerordentlich erschwere, sie sei es aber anderseits auch, die den Eiweißkörpern wie keinem anderen Stoffe die Fähigkeit verleihe, Gewebe zu bilden und an dem Aufbau des Protoplasmas mit seiner eigentümlichen, halbflüssigen Struktur den wesentlichsten Anteil zu nehmen.

Wie allen anderen Kolloiden kann dieser ihr Charakter den Eiweißkörpern leicht genommen werden. Dieser Vorgang ist irreversibel; man bezeichnet ihn als Denaturierung oder Koagulation. Die Spaltungsprodukte und Derivate des Eiweiß, die Albumosen, Peptone, Halogeneiweiße, Methyleneiweiße usw., sind keine Kolloide mehr und daher auch nicht denaturierbar. Es ist das Kennzeichen der nativen oder echten, oder Eiweißkörper im engeren Sinne, daß sie durch Erhitzen ihrer Lösungen oder andere Prozesse koaguliert werden, und dann ohne weitergehende Spaltung und ohne Änderung ihrer ursprünglichen Eigenschaften nicht mehr gelöst werden können, sondern dauernd denaturiert sind.

## I. Die Denaturierung der Eiweißkörper.

### Die Koagulation durch Erwärmen.

Wenn man Eiweißkörper in wässeriger Lösung auf eine bestimmte Temperatur erwärmt, werden sie koaguliert. Sowenig dieser Prozeß seinem Wesen nach aufgeklärt ist, erfordert er doch die eingehendste Besprechung, da das praktische Arbeiten mit eiweißhaltigen Flüssigkeiten eine Kenntnis dieser Verhältnisse erfordert.

Von Bedeutung für die Wärmekoagulation ist einmal die Reaktion der Lösung und dann der Gehalt derselben an Salzen. Abgesehen von den älteren Untersuchungen von Lieberkühn[2]), Heyn-

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 165 (1889). — [2]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat. u. Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1848, S. 285.

sius[1]) u. a. wurde in neuerer Zeit besonders von Frédéricq[2]), Halliburton[3]) und seinem Schüler Hewlett[4]), Neumeister[5]), Brunner[6]) und Starke[7]) betont, daß eine vollkommene Ausfällung und Koagulierung des Eiweiß nur bei schwach saurer Reaktion der Lösung möglich ist. Ist die Reaktion stärker sauer oder alkalisch, so bleibt stets ein mehr oder weniger großer Teil des Eiweiß in Lösung und entgeht der Koagulation. Die andere Tatsache, die zuerst Aronstein[8]) gefunden hat, und die dann durch Heynsius[1]), Harnack[9]), Bülow[10]). Starke[11]), Pauli[12]) und Erb[13]) bestätigt wurde, ist diese. Wenn man eine Eiweißlösung (gewöhnlich wurde verdünntes Hühnereiweiß benutzt) durch lange dauernde Dialyse von den stets darin enthaltenen unorganischen Salzen nach Möglichkeit befreit, so kann man sie erhitzen, ohne daß das Eiweiß koaguliert wird. Setzt man aber zu der erhitzten Lösung Salze hinzu, so tritt nachträglich eine Ausfällung und Koagulation des Eiweiß ein.

Die Erklärung wird durch die Arbeiten von Starke und Erb gegeben: Danach tritt die Denaturierung der Eiweißkörper durch Erhitzen bei jeder Reaktion mit und ohne Salze ein, aber die Schicksale des entstandenen denaturierten Eiweiß sind verschieden. Das denaturierte Eiweiß ist nämlich in Wasser und neutralen Salzlösungen unlöslich, löslich dagegen in Säuren und Alkalien. Erfolgt daher die Koagulation in schwach alkalischer Lösung, so bildet sich sofort ein Salz des denaturierten Eiweiß mit dem betreffenden Metall; erfolgt sie bei saurer Reaktion, so entsteht entsprechend das Salz des denaturierten Eiweiß mit Säure. Nur bei neutraler Reaktion fällt das als solches unlösliche denaturierte Eiweiß einfach aus, es kommt zu einer wirklichen kompleten Koagulation.

Die Salze des denaturierten Eiweiß mit Säuren werden Acidalbumin, die mit Basen Alkalialbuminat, von Schmiedeberg[14]) und Maas[15]) Albuminsäure genannt. Paal[16]) bezeichnet das durch die Einwirkung von Ätzalkalien gebildete Eiweiß als Protalbin- und Lysalbinsäure.

---

[1]) A. Heynsius, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 514 (1874). — [2]) L. Frédéricq, Eine kurze Zusammenfassung steht Zentralbl. f. Physiol. 3, Nr. 23, S. 601 (1890). — [3]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 5, 155 (1885). — [4]) R. T. Hewlett, ibid. 13, 493 (1892). — [5]) R. Neumeister, Einführung der Albumosen und Peptone in den Organismus, Zeitschr. f. Biol. **24**, 272 (1888). — [6]) R. Brunner, Dissertation, Bern 1894. — [7]) J. Starke, Hitzegerinnung und Neutralsalze, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. und Physiol. in München 1897, S. 1. — [8]) B. Aronstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 8, 75 (1874). — [9]) E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 3046 (1889); **23**, II, 3745 (1890). — [10]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [11]) J. Starke, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München 1897, S. 1. — [12]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899). — [13]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [14]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **39**, 1 (1897). — [15]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900). — [16]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2195 (1902).

Osborne[1]) bezeichnet das denaturierte Edestin als Edestan. Die Salze des denaturierten Eiweiß mit Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure u. a. sind nun in Wasser sehr leicht löslich, sie werden dagegen durch Salze gefällt, und zwar schon durch Spuren eines Salzes. Durch größere Mengen von Neutralsalzen wird das Alkalialbuminat gefällt; bei diesem kommt dazu, daß nur die Salze mit Natrium, Kalium und Ammonium leicht, die Calcium-, Baryum- oder Strontiumsalze schwer löslich sind, und das Alkalialbuminat daher durch viel Chlornatrium oder durch wenig Kalksalz gefällt wird[2]).

Infolgedessen gestaltet sich die Koagulation des Serumalbumins nach Erb[3]) derart: Eine ganz reine salzfreie Albuminlösung fällt beim Erhitzen vollständig aus, und es bleibt nichts in Lösung. Der Zusatz eines Tropfens verdünnter Säure oder verdünnten Alkalis dagegen verhindert die Koagulation anscheinend vollständig; die Lösung bleibt beim Erhitzen klar. Die saure Lösung fällt aber ebenso vollständig aus, wenn man nachträglich eine Spur von Kochsalz hinzufügt; eine von vornherein salzhaltige Lösung koaguliert bei saurer Reaktion. Bei alkalischer Reaktion ist die Fällung niemals so vollständig; doch wird eine salzhaltige Lösung, zumal eine kalkhaltige, auch immer getrübt und teilweise gefällt.

Im einzelnen ist hierzu noch zu bemerken: Beim Koagulieren einer beliebigen Eiweißlösung, die irgendwelche Salze, Säuren oder Basen enthält, verschiebt sich die Reaktion nach der alkalischen Seite, so daß eine neutrale oder selbst schwach saure Lösung beim Kochen deutlich alkalisch wird. Der Grund ist unbekannt. — Was die Fällung des Acidalbumins durch Salze anlangt, so ist der chemische Vorgang hierbei ebenfalls unaufgeklärt. Nur das ist sicher, daß er nichts mit dem Aussalzen zu tun hat, da die Fällung des Acidalbumins nach Panum[4]), Bülow[5]), Werigo[6]), Kieseritzky[7]), Rosenberg[8]), Goldschmidt[9]), v. Fürth[10]), Schulz[11]), Starke[12]) und Erb[3]) bereits durch äußerst geringe Spuren von Salz erfolgt. Es besteht dabei eine Abhängigkeit von der Menge der Säure, indem bei einem kleinen Säureüberschuß die Fällung durch die geringste anwendbare Menge Salz erfolgt, bei einem

---

[1]) T. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 225 (1901). — [2]) S. Ringer and H. Sainsbury, Journ. of Physiol. **12**, 170 (1891); S. Ringer, ibid. **12**, 378 (1891); Derselbe, ibid. **13**, 300 (1892); F. W. Tunnicliffe, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 387 (1894). — [3]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [4]) P. Panum, Virchows Arch. **4**, 419 (1851). — [5]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [6]) B. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891). — [7]) W. Kieseritzky, Die Gewinnung des Faserstoffs, Alkalialbuminats und Acidalbumins, Dissertat., Dorpat 1882. — [8]) A. Rosenberg, Dissertat., Dorpat 1883. — [9]) F. Goldschmidt, Säuren und Eiweiß, Dissertat., Straßburg 1898. — [10]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895). — [11]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [12]) J. Starke, Sitzungsber. der Münchener Gesellsch. f. Morphologie u. Physiol. 1897, S. 1.

größeren Überschusse dagegen viel mehr Salz erforderlich ist. Dadurch erklären sich die merkwürdigen Angaben von Goldschmidt u. a., daß bei der Neutralisation einer stark sauren Acidalbuminlösung — wobei ja ein Neutralsalz entsteht — schon bei noch deutlich saurer Reaktion ein Niederschlag auftritt, dieser sich wieder auflöst, bei weiterem Alkalizusatz wieder entsteht, und so fort. Ein vollständiges Ausfällen durch genaues Neutralisieren ist, wie Schulz, Werigo, Spiro und Pemsel[1]) betonen, recht schwierig, da bei dem hohen Molekulargewicht des Eiweiß die ihm äquivalenten Mengen der anorganischen Bestandteile kaum die Fehlergrenzen der Analyse übersteigen[2]). Die Art des Salzes scheint auf die Fällung des Acidalbumins keinen großen Einfluß zu haben, doch fand Bülow Differenzen zwischen den Anionen. — Noch unklarer liegen die Verhältnisse bei der Fällung des Alkalialbuminats, da hier die Fällung durch größere Mengen Chlornatrium und die Bildung des schwer löslichen Kalkalbuminats miteinander konkurrieren. Hier spielt also die Art der Base eine größere Rolle, doch haben auch die eingehenden Untersuchungen Paulis[3]) keine Klarheit zu schaffen vermocht. Wie Spiro[4]) gefunden hat, bilden auch organische Basen, Cholin, Pyridin, Anilin, Piperidin, Orthotoluidin, Xylidin, und selbst so schwach basische Körper wie Harnstoff, Sulfoharnstoff oder Urethan Alkalialbuminate und halten so denaturiertes Eiweiß in Lösung. Ebenso wirken mehrwertige Alkohole, Glyzerin, Kohlehydrate, Ester, Ketone und Aldehyde[5]). Bei einem reichlichen Gehalt an alkoholischen Salzen koaguliert eine alkoholische Eiweißlösung nicht[5]).

Für die praktische Ausführung der Koagulation ergibt sich, daß dieselbe bei alkalischer Reaktion im allgemeinen nicht ausgeführt werden kann, da die Kalkalbuminate nicht ganz unlöslich sind und die Alkalialbuminatfällung nur durch sehr viel Salz erfolgt und dann nur unvollkommen. Am bequemsten ist es, nach Cohnheim[6]) der zu koagulierenden Flüssigkeit Chlornatrium oder ein anderes Neutralsalz zuzusetzen und dann ruhig einen reichlichen Überschuß von Essigsäure anzuwenden. Unterbleibt der Zusatz von Salz, so genügt der geringste Überschuß von Säure, um einen Teil des Eiweiß als Acidalbumin in Lösung zu halten, bzw. ihn bei längerem Kochen in Albumosen weiterzuspalten. Verbietet die Untersuchung des Filtrates oder ein anderer Grund die Hinzufügung irgend eines Salzes, so darf man nur Essigsäure, und diese in minimaler Menge, verwenden; die Reaktion darf nur eben wahrnehmbar sauer sein, damit die geringen, stets vorhandenen Salzmengen zur Fällung genügen. Aber auch dann stößt man bei der Koagulation der Muskel- und anderer Organeiweiße auf kaum über-

[1]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 233 (1898). — [2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [3]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899). — [4]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 182 (1900). — [5]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903). — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 455 (1901).

windbare Schwierigkeiten[1]). Bei neutraler Reaktion darf man nur arbeiten, wenn die Eiweißlösung durch langdauernde Dialyse gründlich von den Salzen, Säuren und Basen befreit ist. Da die Hitzekoagulation die einzige Methode darstellt, um Eiweiß von seinen nächsten Spaltungsprodukten zu trennen, so muß sie sehr oft angewendet werden. Die Nichtberücksichtigung der Tatsache, daß nur bei ganz vorsichtigem und genauem Innehalten einer eben wahrnehmbaren, sehr schwach sauren Reaktion oder bei einem reichlichen Salzgehalt der Lösung das Eiweiß durch Erhitzen gänzlich ausgefällt werden kann, daß bei jeder anderen Reaktion aber eine größere oder geringere Menge von irgendwie verändertem Eiweiß in Lösung bleibt, hat von jeher bis in die jüngste Zeit hinein zu den bedenklichsten Irrtümern und Verwechselungen geführt.

### Koagulationstemperatur.

Wenn die Koagulation in der besprochenen Weise ausgeführt wird, so koaguliert jeder Eiweißkörper bei einer bestimmten Temperatur. Der erste, der die großen Differenzen im Koagulationspunkte der einzelnen Eiweiße erkannte, ist wohl Kühne[2]), der im Muskelplasma einen bei niedriger Temperatur und einen erst bei viel höherer ausfallenden Eiweißkörper fand. Später wurde die fraktionierte Wärmekoagulation besonders von Frédéricq[3]) und Halliburton[4]) und ihren Schülern zur Isolierung und Charakterisierung der einzelnen Eiweißkörper benutzt. Sie fanden den Koagulationspunkt recht konstant und nur um 1 bis 2° differierend. Im allgemeinen hat sich ergeben, daß die komplizierten, gewebsbildenden Eiweiße, sowie die differenzierteren Körper, wie Fibrinogen und Myosin, schon bei niedrigerer Temperatur koagulieren als die einfachen Albumine und Globuline. Soweit sie bestimmt ist, wird bei jedem Eiweißkörper seine Koagulationstemperatur angegeben werden.

Anders bei alkalischer Reaktion, bei der, wie oben erwähnt, überhaupt kompliziertere Verhältnisse vorliegen. Hier fand Pauli[5]), daß die meisten Salze in niedriger Konzentration den Koagulationspunkt herauf-, bei höherer Konzentration herabsetzen, und daß die Ionen der Salze wie immer, so auch hier additiv wirken. Sichere Beziehungen zu dem sonstigen Verhalten der Salze beim Aussalzen usw. des Eiweiß haben sich nicht ergeben.

---

[1]) W. His u. W. Hagen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 350 (1900). — [2]) W. Kühne, Protoplasma und Kontraktilität, Leipzig 1864. — [3]) L. Frédéricq, Coagulation du sang, Bull. de l'Académie royale de Belgique, 2. Sér., Bd. **64** (1877), 7. Juli; L. Derselbe, Ann. de Soc. de Médecine de Gant. (1877); Bérard et Corin, Travaux du laboratoire etc. de Frédéricq II, 171 (1887); L. Frédéricq, Zentralbl. f. Physiolog. **3**, 601 (1890). — [4]) W. D. Halliburton, Journ. of. Physiol. **5**, 155; **8**. 133 (1887); **11**, 454; R. O. Hewlett, ibid. **13**, 493 (1892). — [5]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899).

## Andere Methoden der Denaturierung.

Dieselbe Umwandlung des natürlich vorkommenden kolloidalen in den denaturierten Zustand erleiden die Eiweißkörper durch vieles andere. Sie tun es zunächst beim Verweilen im ungelösten Zustande; Globulin, Fibrinogen und Myosin werden dabei so schnell unlöslich, daß es das Arbeiten mit ihnen erschwert, aber auch die dauerhafteren Albuminkristalle werden beim Stehen in einer Ammonsulfatlösung schließlich in denaturierte Pseudomorphosen verwandelt. In ganz trockenem Zustande sind sie haltbarer. Reine Eiweißkristalle vertragen nach Wichmann[1]) ein Erhitzen auf 150°. Bei längerem Erhitzen in ungelöstem Zustande nimmt nach Smith[2]), Strohmer[3]) und Rotarski[4]) die Verdaulichkeit durch Pepsin und Trypsin ab; Laqueur und Sackur[5]) beobachteten sogar eine Spaltung des Kaseins in Phosphorsäure und mindestens zwei von dem Ausgangsmaterial und unter sich verschiedene Eiweißkörper, wenn sie es bei 100° trockneten. Ob diese große Empfindlichkeit auf mangelnder Reinheit oder auf Besonderheiten des Kaseins beruht, steht dahin. — Weiterhin erfolgt die Denaturierung durch alle Fällungsmittel mit Ausnahme des Aussalzens. Doch betont Spiro[6]) mit Recht, daß dieser Unterschied nur relativ ist. Die ausgesalzenen Eiweiße werden, wie gesagt, schließlich doch denaturiert, und die anderen Fällungsmittel denaturieren nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit. Es gilt das besonders vom Alkohol: in salzfreier Lösung fällt der Alkohol die Eiweißkörper nur schwer, und sie bleiben zunächst noch löslich[6]) [7]), bei Zusatz einer Spur von Salz aber erfolgt eine reichliche Fällung, und die kolloiden Eiweiße werden rasch denaturiert. Nach Kühne und Chittenden[8]) werden auch die Albumosen und Peptone bei Salzgegenwart von Alkohol weit vollkommener gefällt. Es ist übrigens möglich, daß hier Verwechselungen mit dem alkohollöslichen Acidalbumin vorliegen.

Nicht anders als Alkohol verhält sich nach Spiro Aceton, indem die Eiweißkörper zunächst löslich gefällt und erst sekundär denaturiert werden. v. Fürth[9]) und Spiro beobachteten auch Unterschiede in der Schnelligkeit, mit der diese Denaturierung alkoholgefällten Ei-

---

[1]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). — [2]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883). — [3]) F. Strohmer, Chem. Zentralbl. 1902, II, 971. — [4]) T. Rotarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 552 (1903). — [5]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beiträge **3**, 193 (1902). — [6]) K. Spiro, ibid. **4**, 300 (1903). — [7]) Alexander Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892; Weitere Beiträge zur Blutlehre, Wiesbaden 1895; B. Aronstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 75 (1874); O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895); E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, VI, 3046 (1889); W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 1 (1892). — [8]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, ibid. **19**, 188 (1883). — [9]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895).

weißes erfolgt: Myosin und Ovalbumin werden schneller denaturiert als Myogen und Serumalbumin. — Bei den Fällungen mit Phosphorwolframsäure und mit den Heidenhainschen Anilinfarben bleibt das Eiweiß zunächst löslich und wird erst im Laufe der Zeit koaguliert[1]). Ob die Fällungen des Eiweiß mit Schwermetallsalzen auf sofortiger Denaturierung beruhen, ist nicht untersucht; daß sie später zu denaturiertem Eiweiß führen, haben Bülow[2]) und Werigo[3]) gezeigt. — Nach Schadee van der Does[4]) werden Eiweißlösungen durch Zusatz von metallischem Silber ungerinnbar, also denaturiert. Ebenso verhält sich nach Bethe und Mönekeberg[5]) Osmiumsäure. Die Eiweiße gehen mit Silber und Osmium irgend welche chemisch noch unbekannte Verbindungen ein, in denen das Eiweiß, ähnlich wie in den Methyleneiweißen (S. 127), denaturiert, aber löslich ist. Derartige Lösungen können daher erhitzt werden, ohne sich zu verändern. Bethe[5])[6]) konnte diese Eigenschaft der Gewebseiweiße vorteilhaft histologisch verwenden.

Ferner werden, wie Ramsden[7]) gefunden hat, alle Eiweißkörper bereits durch Schütteln ihrer Lösungen koaguliert und ausgefällt; anfangs scheint es noch in löslichem Zustande, nach kurzer Zeit aber tritt Denaturierung und dauerndes Unlöslichwerden ein. Fibrinogen und die Globuline werden dabei leichter koaguliert als die löslicheren Albumine. Ein Teil der Eiweißkörper, das Kasein u. a. Nucleoalbumine, Fibrinogen, die myosinartigen Körper der Gewebe usw. werden, wie Hermann[8]) zuerst gezeigt hat, auch durch Oberflächenwirkung, durch Eintragen von gebranntem Ton oder Tierkohle in ihre Lösungen gefällt; derselbe Prozeß liegt vor, wenn man, wie dies Zahn[9]) und später Lehmann[10]) getan haben, Milch durch Tonzellen saugt; dann geht das Albumin zwar durch, das Kasein aber wird von dem porösen Ton gefällt und zurückgehalten. Auch das Hämoglobin filtriert nicht durch Tonzellen[11]).

Wie die gelösten Eiweiße verhalten sich auch die festen, das Fibrin und die gewebsbildenden: auch sie werden durch Erhitzen, Alkohol, Metallsalze, Formaldehyd usw. koaguliert und denaturiert und haben dann ihre natürlichen Eigenschaften verloren. Auf dieser Koagulation beruht die Härtung und Fixierung von Organen und Präparaten. Die dazu verwendeten Verbindungen, Alkohol, Sublimat, Formaldehyd, Salpetersäure usw., sind alle Eiweißfäller.

---

[1]) Eigene Beobachtung. — [2]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **58**, 207 (1894). — [3]) B. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891). — [4]) Schadee van der Does, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 351 (1897); Auch F. Bayer u. Co., Patentschrift, Chem. Zentralblatt 1900, I, 524 und 1901, I, 652. — [5]) A. Bethe u. G. Mönckeberg, Zeitschr. f. mikroskop. Anat. **54**, 135 (1899). — [6]) A. Bethe, Allgemeine Anat. u. Physiol. des Nervensystems, Leipzig 1903. — [7]) W. Ramsden, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 517. — [8]) L. Hermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **26**, 442 (1881). — [9]) F. W. Zahn, ibid. **2**, 598 (1870). — [10]) W. Hempel, J. Lehmanns Milchuntersuchungen, ibid. **56**, 558 (1894). — [11]) H. Picton u. S. E. Linder, Journ. of the Chem. Soc. **61**, 148 (1892).

## Denaturiertes Eiweiß.

Mit der Denaturierung gehen den Eiweißkörpern die Differenzen in der Löslichkeit verloren; alle denaturierten Eiweißkörper verhalten sich darin gleich, daß sie in Alkalien und Säuren löslich, in Wasser und Salzen unlöslich sind. Auch ist ihnen allen gemeinsam, daß die Acidalbumine und Alkalialbuminate in verdünntem Alkohol sehr viel löslicher sind als die nativen Eiweißkörper. Dagegen bleiben Zusammensetzung, chemische Natur, Reaktionen, Salzbildung usw. natürlich erhalten. Für die mikroskopische Färbung, die ja ganz überwiegend an koagnliertem Eiweiß vorgenommen wird, ist es von entscheidender Wichtigkeit, daß die verschiedene Löslichkeit und Hydrolysierbarkeit der Salze der Eiweißkörper mit Farbstoffen bei den denaturierten Eiweißkörpern ebensogut wie bei den nativen zu beobachten ist. Ob im einzelnen hierbei Unterschiede existieren, ist freilich nicht untersucht. Das Molekulargewicht des denaturierten Kaseins halten Laqueur und Sackur[1]) nicht wesentlich von dem ursprünglichen verschieden.

Ein besonders sorgfältig untersuchtes denaturiertes Eiweiß ist das „aschefreie Eiweiß“ von Harnack[2]), das er erhielt, indem er Eiereiweiß mit Kupfersalzen fällte, das Kupferalbuminat in Alkali löste, durch genaues Neutralisieren fällte und dies mehrmals wiederholte. Es resultiert ein äußerst aschearmes Präparat, das nach Bülow[3]) und Werigo[4]) ein Acidalbumin, das Chlorid des denaturierten Eiweiß ist. Es zeigt die Löslichkeit in salzfreien Säuren und Alkalien und die Fällbarkeit in saurer Reaktion durch Salze aufs schönste; seine Äquivalentzahlen sind schon S. 112 mitgeteilt. Es gibt alle Reaktionen des Eiweiß mit Ausnahme der Schwefelbleireaktion, die trotz unveränderten Schwefelgehalts fehlt. Harnack führt das auf eine partielle Oxydation zurück und bezeichnet das aschefreie Eiweiß als „anoxydiert“. Die Verbrennungswärme fanden Stohmann und Langbein[5]) um 180 cal. niedriger als die des nativen Eiweiß, was bei dem unreinen Material beider Körper leider unverwertbar ist. — Andere denaturierte Eiweiße sind die Halogeneiweiße, das Oxyprotein, die Oxyprotsulfonsäure, die Methylen- und Äthyleneiweiße, die alle nicht mehr koaguliert werden können (s. S. 117 bis 128). Es ist oben erwähnt, daß sie wie das Harnacksche Präparat keinen oder doch nur wenig Schwefelwasserstoff abspalten. Mit der Denaturierung an sich hängt diese Veränderung nicht zusammen, da die gewöhnlichen Bestimmungen von Schulz u. a. zumeist auch an koaguliertem Eiweiß gemacht sind; worauf sie beruht, ist unbekannt.

---

[1]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beiträge **3**, 193 (1902). — [2]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 198 (1881); Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 3046 (1889); **23**, I, 40 (1890); **23**, II, 3745 (1890); **31**, II, 1938 (1898). — [3]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **58**, 207 (1894). — [4]) Br. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891). — [5]) F. Stohmann u. H. Langbein, Zeitschr. f. prakt. Chem. (2) **44**, 336 (1891).

# Spaltung des Eiweiß durch Säuren und Alkalien.

## Acidalbumine und Alkalialbuminate.

Nahe verwandt mit den Erscheinungen der Koagulation ist die Spaltung des Eiweiß durch Alkalien und Säuren, da es hierbei zunächst auch in Alkalialbuminat oder Acidalbumin umgewandelt wird. Freilich bleibt der Prozeß hierbei nicht stehen, sondern es treten früher oder später neben dem Acidalbumin, bzw. Alkalialbuminat Albumosen und Peptone auf. Von Goldschmidt[1]), Zunz[2]) u. a. ist die Möglichkeit erwogen worden, das Acidalbumin entspräche nur einem Teil des Eiweiß, während bei seiner Bildung Albumosenkomplexe abgespalten würden. Dem widerspricht, daß bei kurzem Kochen mit Säuren das gesamte Eiweiß restlos in Acidalbumin übergeht[3]), und daß das relative Verhältnis des Acidalbumins und der Albumosen sehr stark schwankt. Es ist vielmehr das Acidalbumin offenbar das erste Umwandlungsprodukt des gesamten Eiweiß, das dann nur verschieden schnell weiter zerfällt. Wie schon S. 68 erwähnt, findet sich auch hier der Unterschied zwischen der leicht spaltbaren Hemi- und der resistenten Antihälfte, und ebenso ist dort schon der Identität des Acidalbumins mit dem Antialbumidgerinnsel, dem Plastein usw. gedacht worden. Das Acidalbumin des ganzen Eiweiß und das nur der Antigruppe angehörende Acidalbumin haben äußerlich, nach Löslichkeit und Fällbarkeit, die gleichen Eigenschaften, wenn sie sich durch ihren chemischen Bau auch unterscheiden.

Das Acidalbumin entsteht beim Erhitzen einer Eiweißlösung auf ihren Koagulationspunkt in Gegenwart auch der geringsten Menge Säure momentan. Bei Zimmer- oder Körpertemperatur dagegen erfordert dieser Vorgang viel mehr Zeit und eine erheblich stärkere Konzentration der wirkenden Säure; dabei zeigen die einzelnen Eiweiße sehr bedeutende Differenzen. In dieser Hinsicht liegen für das Serumalbumin Bestimmungen von Johannsson[4]), für das Serum- und Eieralbumin von Goldschmidt, für das Myosin oder Myogen von Kühne[5]) und v. Fürth[6]) vor. Danach wird das Myogen außerordentlich leicht in Acidalbumin übergeführt, durch einen Tropfen $^1/_{10}$-normaler Salzsäure in wenigen Minuten, so daß die Koagulation des Myogens auf Schwierigkeiten stößt. Für dies sehr leicht entstehende Acidalbumin des Muskeleiweiß wurde speziell der Name Syntonin eingeführt; er

---

[1]) F. Goldschmidt, Säuren und Eiweiß, Dissertation, Straßburg 1898. — [2]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899). — [3]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [4]) J. E. Johannsson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 310 (1885). — [5]) W. Kühne, Protoplasma und Kontraktilität, Leipzig 1864. — [6]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895).

wird indessen auch für alle Acidalbumine ohne Unterschied angewendet. Weit schwerer als das Myogen wird das Eieralbumin zu Acidalbumin; immerhin wirkt nach Goldschmidt $^1/_8$-normale Salzsäure in einer Stunde deutlich Acidalbumin bildend, vielleicht sogar schon schwächere. Noch resistenter gegen die Säurewirkung erweist sich das Serumalbumin: 0,25 prozentige Salzsäure und 2 prozentige Essigsäure verwandeln das Serumalbumin bei Zimmertemperatur gar nicht, bei 40° erst in 14 Tagen in geringem Maße in Acidalbumin; selbst mit 2 prozentiger Salzsäure erfolgt die Umwandlung bei Zimmertemperatur sehr langsam. Es ist bei allen diesen Versuchen, wie Danilewsky[1]) dies einmal ausgesprochen hat, indessen sehr daran zu denken, daß das native Eiweiß eine Base ist, ein Teil der Säure also sofort neutralisiert und damit vermutlich unwirksam wird. Manche Differenzen der verschiedenen Eiweißkörper und der verschiedenen Konzentrationen dürften hierauf zurückzuführen sein.

Die Verwandlung des Eiweiß in Acidalbumin wird außerordentlich beschleunigt, wenn die Wirkung der Säure durch das Ferment der Magenschleimhaut, das Pepsin, bei Körpertemperatur unterstützt wird. Alsdann erfolgt einmal die Acidalbuminbildung sehr viel schneller, sodann aber wird das entstandene Acidalbumin sehr rasch in Albumosen, Peptone und Peptide verwandelt. Die relative Resistenz der Eiweißkörper gegen Pepsinsalzsäure ist nach Umber[2]) anders als gegen Säure allein; doch spielen hier vielleicht Antifermente eine Rolle.

Viel empfindlicher noch als gegen Säuren ist das native Eiweiß gegen Alkalien, die Alkalialbuminatbildung erfolgt daher im allgemeinen schneller, bei niederer Temperatur und geringerer Konzentration. Beim Erwärmen auf den Koagulationspunkt tritt sie augenblicklich ein. Aber auch bei Zimmertemperatur genügt nach Johannsson eine Natronlauge von 0,2 Proz., um in $2^1/_2$ Stunden Serumalbumin zum großen Teil in Alkalialbuminat überzuführen; auch kommt es schon hierbei zur Ammoniakentwickelung. Eine 2 proz. Natronlauge aber zersetzt das Serumalbumin in weitem Maße. Eine $\frac{n}{16}$-Kalilauge zerstört Eiereiweiß zum großen Teil[3]). Nach Zoth[4]) und Dieudonné[5]) genügt beim Serum ein Erwärmen von einigen Stunden auf 40° bei sehr schwach alkalischer Reaktion, um eine Bildung von Alkalialbuminat herbeizuführen. Sonst liegen keine speziell hierauf gerichteten Untersuchungen vor; aber die Angaben Bernerts[6]) über die Oxydation des Eiweiß mit Permanganat und Kalilauge, sowie die Untersuchungen Hammarstens

[1]) A. Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 158 (1881). — [2]) F. Umber, ibid. 25, 258 (1898). — [3]) O. Maas, ibid. 30, 61 (1900). — [4]) O. Zoth, Sitzungsber. der Wiener Akad., math.-nat. Kl., Abteil. III, 100, 140 (1891). — [5]) Dieudonné, Verh. der Phys.-med. Ges. zu Würzburg, Münchener med. Wochenschr. 1903, S. 43. — [6]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 272 (1898).

über die sauren Eiweiße Mucin, Globulin, Fibrinogen, Kasein, die er in der Regel in verdünnten Alkalien, kohlensauren Alkalien oder Ammoniak auflöste, enthalten eine Fülle von Beobachtungen, wie rasch bei alkalischer Reaktion die Denaturierung des Eiweiß erfolgt. Es findet daher durch Alkaliwirkung leicht eine starke Zersetzung statt, und das Alkalialbuminat unterscheidet sich auch chemisch von dem Eiweiß, aus dem es entstanden ist. So fanden es Nasse[1]) und Schmiedeberg[2]) stickstoffärmer als das Eiweiß, weshalb Schmiedeberg den Körper auch Desamidoalbuminsäure nennt. Nasse fand auch Acidalbumine mit vermindertem Stickstoffgehalt. Die weitere Spaltung durch Säuren und Alkalien ist S. 102 besprochen.

Abweichend von der bisher besprochenen Bildung von Acidalbumin und Alkalialbuminat, die sich äußerlich bei Salzmangel gar nicht, bei Salzgegenwart durch eine Fällung zu erkennen gibt, gestaltet sich die Erscheinung, wenn man konzentriertere Säuren und Laugen und konzentrierte Eiweißlösungen anwendet. Dann verwandelt sich die Flüssigkeit in eine mehr oder minder steife Gallerte, die alle Übergänge zwischen heller glasartiger Durchsichtigkeit und dicker, weißer Opaleszenz zeigen kann. Diese Gallerte empfing zuerst die Namen Acidalbumin und Alkalialbuminat.

Die ersten, die diesen merkwürdigen Vorgang beobachteten, waren Lieberkühn[3]), Magendie[4]) und Johnson[5]); später wurde derselbe von Rollet[6]) und seinem Schüler Zoth[7]), sowie unter Leitung Alexander Schmidts von Kieseritzky[8]) und Rosenberg[9]) untersucht. Ob es zu dieser Gallertenbildung kommt und ob dieselbe mehr oder weniger durchsichtig und fest ist, hängt von der Konzentration der Eiweißlösung, von der Konzentration von Säure oder Alkali und von dem Gehalt der Flüssigkeit an unorganischen Neutralsalzen ab, wie dies Rollet und Zoth, sowie Rosenberg und Kieseritzky durch ausführliche Versuchsreihen gezeigt haben. Im allgemeinen gilt, daß von den Säuren eine erheblich größere Konzentration nötig ist, um die Gallertenbildung herbeizuführen, als von den Alkalien. Während man die gallertige Acidalbuminbildung nur mit sehr konzentrierter Essigsäure herbeiführen kann, genügt beim Blutserum — nach Zoth — die diesem eigene alkalische Reaktion, um es unter günstigen Umständen zum durchsichtigen Erstarren zu bringen. Bei höherem Alkaligehalt

[1]) O. Nasse, Pflügers Arch. für die gesamte Phys. **7**, 139 (1872). — [2]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. **39**, 1 (1897). — [3]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1848, S. 285, 323. — [4]) Magendie, Leçons sur le sang, Paris 1836, p. 170 (zitiert nach Rollet). — [5]) Johnson, Journ. of the Chemical Soc., N. S. **12**, 734 (zitiert nach Rollet). — [6]) A. Rollet, Sitzungsber. d. Wien. Akad., Math.-naturw. Kl., Abteil. III, **84**, 332 (1881). — [7]) O. Zoth, ibid. **100**, 140 (1891). — [8]) W. Kieseritzky, Die Gerinnung des Faserstoffes, Alkalialbuminats und Acidalbumins. Dissertat., Dorpat 1882. — [9]) A. Rosenberg, Dissertat., Dorpat 1883.

erstarrt die Flüssigkeit rascher und durchsichtiger, aber weniger fest, ein noch stärkerer Überschuß von Alkali kann die Erstarrung hindern. Ebenso kann eine zu hohe Konzentration der Säuren die Gelatinierung nicht zustande kommen lassen, da das Eiweiß ja durch starke Mineralsäuren gefällt wird. Organische Basen, Cholin und selbst Harnstoff, bilden, wie Spiro[1]) gefunden hat, bei hinreichender Konzentration ebensolche sulzige Gallerten. Den Einfluß der Salze haben besonders Kieseritzky und Rosenberg sehr eingehend studiert und festgestellt, daß bei völliger Entfernung der Salze durch langdauernde Dialyse die Gerinnung ganz ausbleibt, und daß sowohl die Zeit des Eintretens, wie die Festigkeit der Gallerte sehr wesentlich von den Salzen abhängt. Sie stellten darauf eine interessante Parallele zwischen der Gerinnung des Acidalbumins und Alkalialbuminats und dem Ausfällen der kolloidalen Kieselsäure bei Salzgegenwart, langsam in der Kälte, viel rascher in der Wärme, auf. Je weniger Salze zugegen sind, desto durchsichtiger, aber auch desto lockerer wird die Gallerte und umgekehrt; bei dem Acidalbumin sind geringere Salzmengen nötig als bei dem Alkalialbuminat, um die gleichen Erscheinungen hervorzurufen. Durch Erwärmen wird die Gallertbildung außerordentlich beschleunigt und verstärkt. Ein sehr bekanntes Beispiel der gallertigen Alkalialbuminatbildung ist das Festwerden des Weißen der Hühnereier, einer alkalischen konzentrierten Eiweißlösung, beim Erhitzen. Bei den Hühnereiern und den Eiern anderer Nestflüchter ist dies Alkalialbuminat weiß und undurchsichtig; dagegen enthalten die Eier der meisten Nesthocker, so der Krähe, Schwalbe, des Kiebitz usw., wie dies Lieberkühn, Tarchanoff[2]) und Helbig[3]) beschrieben haben, Tataeiweiß, das beim Kochen zu einer glashellen, durchsichtigen Gallerte gerinnt. Die Erscheinung beruht auf dem verschiedenen Gehalte an Salzen und an Alkali, und auch das Weiße der Hühnereier erstarrt durchsichtig, wenn man die Eier vorher zwei bis drei Tage in 10 prozentige Kalilauge legt[2])[4]). Eine andere Anwendung des gallertig und durchsichtig erstarrten Alkalialbuminats ist von Koch[5]) in die bakteriologische Technik eingeführt worden; wenn man nämlich Blutserum einige Zeit auf etwa 65° erwärmt, so erstarrt es ziemlich durchsichtig; durch Änderungen der Konzentration und der Schnelligkeit des Erwärmens läßt sich die Art der Gerinnung etwas beeinflussen[2]).

## Gerinnende Eiweiße.

Einige Eiweißkörper, das Fibrinogen, das Kasein und gewisse Körper des Zellplasmas, vielleicht auch Myosin und Myogen, haben

[1]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 182 (1900). — [2]) J. Tarchanoff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 33, 303 (1884); 39, 476 u. 489 (1886). — [3]) E. Helbig, Arch. f. Hygiene 8, 475. — [4]) O. Zoth, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl., III, 100, 140 (1891). — [5]) R. Koch, Mitteil. a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamte 2, 48 (1884).

nun ferner die besondere Eigentümlichkeit, noch einen dritten Zustand zwischen der ursprünglichen Löslichkeit und der eigentlichen Koagulation zu besitzen; sie werden unter dem Einflusse von bestimmten Fermenten chemisch umgewandelt und ausgefällt, sind aber dann doch noch relativ löslich und können durch nachträgliches Erhitzen, Formaldehyd, Alkohol und andere Mittel noch einmal fester koagulicrt und denaturiert werden. Für diese zweite Koagulation gibt es dann einen zweiten Koagulationspunkt, der wenigstens beim Fibrin bestimmbar und von dem des ursprünglichen Fibrinogens verschieden ist. Man muß bei ihnen, zum Teil auch bei den anderen Eiweißen, wie unter anderem Arthus[1]) neuerdings betont hat, also mehrere Prozesse scharf auseinander halten: erstens die „Fällung oder Précipitation", die Ausfällung ohne Denaturierung, also durch Aussalzen oder durch Ansäuern. Das zweite ist die „Caséification", ein Ausdruck, der eigentlich nur auf die Kaseingerinnung angewendet werden sollte, unter dem Arthus aber auch die anderen fermentativen Gerinnungen versteht; im Deutschen sollte das Wort „Gerinnung" am richtigsten hierauf beschränkt werden, es wird indessen gelegentlich auch für die Koagulation gebraucht. Das dritte endlich ist die „Koagulation" oder Denaturierung, die den kolloidalen Charakter des Eiweiß zerstört; auch für sie wird der Ausdruck Fällung gebraucht. Das Wesen des Gerinnungsvorganges ist unbekannt; näheres vergleiche bei den einzelnen Eiweißen.

## II. Die kolloidalen Eiweißkörper.

Bordet[2]), Wassermann[3]), Myers[4]) u. a. haben gefunden, daß Eiweißkörper so gut wie andere Kolloide, in das Blut eines Tieres eingeführt, spezifische Präzipitine erzeugen, und es ist von Ascoli[5]), Umber[6]), Oppenheimer und Michaelis[7]), Schütze[8]), Hamburger[9]), v. Dungern[10]) u. a. versucht worden, die Spezifität der Reaktion zur Trennung und Identifizierung bestimmter Eiweiße zu verwerten. Doch fanden Umber, Rostoski[11]) Schütze, Oppenheimer und Michaelis, Obermayer und Pick[12]), Hamburger u. a. diese Spezifizität

[1]) M. Arthus, Arch. de Physiologie norm. et pathol. 1893, p. 673. — [2]) Bordet, Ann. de l'Institut Pasteur 1899, p. 232. — [3]) Wassermann, Kongreß f. innere Medizin 1900, S. 501; Münchener medizin. Wochenschr. 1900, II, S. 986. — [4]) W. Myers, Zentralbl. f. Bakteriol. 28, 237 (1900). — [5]) M. Ascoli, Münchener medizin. Wochenschr. 1902, I, S. 398; 1903, Nr. 5. — [6]) F. Umber, Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr. 28. — [7]) L. Michaelis u. C. Oppenheimer, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Suppl., S. 336 (daselbst die frühere Literatur); L. Michaelis, Deutsche medizin. Wochenschr. 1902, Nr. 41. — [8]) A. Schütze, ibid. 1903, Nr. 45. — [9]) F. Hamburger, Wiener klin. Wochenschr. 1901, Nr. 49; 1902, Nr. 45. — [10]) E. v. Dungern, Die Antikörper, Jena, Fischer, 1902. — [11]) Rostoski, Münchener medizin. Wochenschr. 1902, S. 740. — [12]) Obermayer u. Pick, Wiener klin. Rundschau 1902, Nr. 15.

doch nur beschränkt. Sie gilt ziemlich scharf für die Eiweißkörper verschiedener Tiere, so daß man beispielsweise die Serumeiweiße von Mensch, Rind und Kaninchen durch die „biologische Reaktion" unterscheiden kann. Nur nahe verwandte Tiere zeigen noch eine, wenn auch schwächere Reaktion. Die Unterscheidung mehrerer Eiweißkörper eines und desselben Tieres dagegen ist nicht sicher. Als Umber Kaninchen gegen Eieralbumin und Eierglobulin immunisierte, fällte das Antiglobulinserum beide, das Antialbuminserum keinen Eiweißkörper; Rostoski konnte Serum- und Eiereiweiß von Hühnern nicht mit Sicherheit unterscheiden. Auch widersprechen sich die Autoren öfters. Ob die Erklärung auf einer Vielheit der Präzipitine beruht, wie Ascoli im Anschluß an Ehrlich annimmt, oder ob die Reaktion gar nicht durch die Eiweißkörper bewirkt wird, sondern durch ihnen beigemengte Stoffe unbekannter Natur, wie dies Obermayer und Pick vermuten, ist einstweilen noch unsicher und die Verwertung der Präzipitinreaktion für die Eiweißchemie daher noch beschränkt. Bemerkenswert ist, daß nach Oppenheimer und Michaelis bei der Pepsin- und Trypsinspaltung des Eiweiß die Präzipitinbildung gleichzeitig mit dem Verschwinden des letzten kolloidalen Eiweiß aufhört.

Eine andere Eigenschaft, die auf dem kolloidalen Charakter des Eiweiß beruht, beschreiben Schulz und Zsigmondy[1]). Zsigmondy fand, daß eine kolloidale Goldlösung durch Elektrolyte, z. B. Chlornatrium, gefällt wird, daß aber diese Fällung durch gleichzeitige Anwesenheit anderer Kolloide in einem bestimmten, für die einzelnen Kolloide verschiedenen Verhältnis verhindert wird. Er bezeichnet diejenige Anzahl von Milligrammen Kolloid, die eben nicht mehr ausreicht, um 10 ccm einer Goldlösung vor dem nach Zusatz von 1 ccm 10 proz. Chlornatriumlösung eintretenden Farbenumschlag zu bewahren, als die Goldzahl des betreffenden Kolloids. Schulz und Zsigmondy haben sie für die Eiweißkörper des Eiereiweiß bestimmt:

| | |
|---|---|
| Globulin . . . . . | 0,02 bis 0,05 |
| Ovomucoid . . . . . | 0,04 „ 0,08 |
| Kristall. Eieralbumin . . . . | 2 bis 8 |
| Anderes (Con-)Albumin . . . | 0,03 bis 0,05 |
| Alkalialbuminat . . . . . | 0,006 „ 0,04 |

Der große Unterschied zwischen dem kristallisierten Eieralbumin und den anderen Kolloiden des Eiereiweiß gestattet, sehr geringe Verunreinigungen des Eieralbumins schärfer als durch irgend eine andere Methode zu erkennen, und es hat sich ergeben, daß drei- bis sechsmaliges Umkristallisieren zur Reinigung erforderlich ist. — Werden die Eiweißkörper durch Alkali denaturiert, so gehen alle vorher bestehenden Unterschiede verloren; alle Alkalialbuminate haben die gleiche, niedrige Goldzahl.

[1]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. 3. 137 (1902).

Mit dem kolloidalen Charakter der Eiweißkörper steht ihre Fähigkeit in Zusammenhang, an sich unlösliche Körper in Lösung zu halten. Auf diese Weise sind Lecithin und Kalkseifen im Serum, phosphorsaurer Kalk in der Milch gelöst, eiweißsaure Salze lösen nach Paal[1]) kolloidale Metalloxyde auf. Vor allem aber bleiben so Eiweißkörper und Albumosen in eiweißhaltigen Flüssigkeiten gelöst, in denen sie an sich unlöslich sind, was ihre Trennung so außerordentlich erschwert. Doch können hierbei auch Salze oder andere Verbindungen der so sehr reaktionsfähigen Eiweißkörper eine Rolle spielen. Verwandt damit ist die Fähigkeit des Kaseins und anderer Eiweiße, mit fein verteilten Fetttröpfchen haltbare Emulsionen zu bilden; bei der Ausfällung des Kaseins fällt das gesamte emulgierte Fett mit aus. Eine genauere Kenntnis der physikalischen Verhältnisse, der Haptogenmembranen usw. in der Milch steht noch aus.

Das Gegenstück dazu ist die Eigenschaft der Eiweißkörper, beim Ausfallen aus Lösungen oder bei sonstiger Berührung andere in der Lösung befindliche Stoffe durch eine Art Oberflächenattraktion mit sich niederzureißen, bzw. auf sich niederzuschlagen, der man früher die größte Bedeutung für die Fällung der Fermente u. a. zugeschrieben hat. Indessen haben die Untersuchungen Jacobys[2]) den Beweis erbracht, daß die Fermente nur unter denselben Bedingungen gefällt werden wie die Eiweiße, und die Oberflächenattraktion spielt höchstens eine Rolle, wenn Fermente auf Fibrin niedergeschlagen werden. Auch die Farbstoffe, Salze usw., mit denen sich nach Wichmann[3]) die Eiweißkristalle vollsaugen „wie ein Schwamm", sind wohl chemisch gebunden, und das gleiche gilt nach Kossel[4]) und Harnack[5]) von der Asche, von der das Eiweiß bisher allerdings noch nie hat völlig befreit werden können. Auch das aschefreieste Eiweiß Hofmeisters[6]) enthielt wenigstens noch Spuren von unorganischen Bestandteilen, ein Aschegehalt von 0,5 bis 1 Proz. gilt aber auch bei reinen Eiweißkörpern als nichts Ungewöhnliches. (Vgl. auch S. 111.)

## Das Aussalzen der Eiweißkörper.

Die Eiweißkörper werden durch viele unorganische Salze aus ihren Lösungen ausgeschieden. Dies Aussalzen ist nach Spiro[7]) ein Verteilungsvorgang und ähnelt daher im Wesen der Verteilung einer organischen Säure zwischen Äther und Wasser beim Ausäthern. Für die Eiweißchemie hat das Aussalzen dadurch eine ganz besondere Wichtigkeit erlangt, daß die Eiweißkörper beim Aussalzen nicht oder doch sehr viel langsamer denaturiert werden, als durch die anderen Fällungsmethoden,

---

[1]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2206 (1902). — [2]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 135 (1900); Arch. für experiment. Path. u. Pharmak. **46**, 28 (1901). — [3]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 95 (1899). — [4]) A. Kossel, ibid. **3**, 58 (1879). — [5]) E. Harnack, ibid. **19**, 299 (1894). — [6]) F. Hofmeister, ibid. **16**, 187 (1891). — [7]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

und daß die Unterschiede der einzelnen Eiweißkörper in der Aussalzbarkeit viel größer sind als in der sonstigen Fällbarkeit. Das Aussalzen hat daher die größten Dienste zur Reindarstellung der Eiweiße geleistet.

Das Aussalzen mit Kochsalz und Magnesiumsulfat wurde von Tolmatscheff[1]), Hammarsten[2]), Halliburton[3]) untersucht, das wirksamste aller Salze, das Ammonsulfat, von Heynsius[4]) und Kühne[5]) eingeführt. Von Kühne[6]) rührt auch die Ausbildung der Technik des Aussalzens her, wonach die Aussalzbarkeit von der absoluten Menge des aussalzenden Salzes, wie des auszusalzenden Eiweiß abhängt, und nicht nur von der Konzentration. Diese Erscheinung, deren Nichtberücksichtigung wiederholt Irrtümer zur Folge gehabt hat, erklärt sich leicht daraus, daß es sich bei dem Aussalzen um eine Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln handelt. Eine genaue Durchprüfung einer großen Reihe von Salzen in bezug auf ihr eiweißfällendes Vermögen wurde von Hofmeister[7]) und seinem Schüler Lewith[8]) und von Pauli[9]) vorgenommen. Für die hauptsächlich untersuchte Fällbarkeit des Eierglobulins ergaben sich auch eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten und Parallelen mit dem sonstigen Verhalten der Salze. Für die Eiweißchemie ist die Frage wichtiger geworden, inwieweit die Eiweißkörper durch verschiedene Salze vollständig aus ihren Lösungen gefällt werden können. In dieser Hinsicht bilden eine erste Gruppe das Natriumchlorid, -sulfat, -acetat und -nitrat, durch welche die leichtest aussalzbaren Eiweiße zum Teil schon vor der Sättigung ausgefällt werden. Wirksamer ist das Magnesiumsulfat, das eine scharfe Grenze zwischen den schwer und den leicht aussalzbaren Eiweißkörpern zu ziehen gestattet. Alsdann folgen Kaliumacetat, Calciumchlorid und Calciumnitrat, von denen die beiden letzteren indessen die Eiweiße rasch unlöslich machen; durch sie werden alle nativen Eiweißkörper aus ihren Lösungen gefällt; dasselbe tut auch, nach Schäfer[10]), die Kombination von Natriumsulfat und Magnesiumsulfat, durch die auch die schwer fällbaren Albumine ausgesalzen werden. Am wirksamsten endlich sind Ammoniumsulfat und Zinksulfat[11]), die auch alle Spaltungs-

[1]) Tolmatscheff, Zur Analyse der Milch, Hoppe-Seylers Medizin.-chem. Untersuchungen, S. 272 (1867). — [2]) O. Hammarsten, Paraglobulin, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413 (1878); K. V. Starke, Referiert nach dem schwedischen Original von Hammarsten in Malys Jahresber. f. Tierchemie **11**, 17, (1881). — [3]) W. D. Halliburton, Muscle-Plasma, Journ. of Physiol. **8**, 133 (1887); Derselbe, Proteids of Milk, ibid. **11**, 448 (1890). — [4]) A. Heynsius, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **34**, 330 (1884). — [5]) W. Kühne, Verh. des Heidelberger naturh.-mediz. Vereins, N. F., **3**, 286 (1885); W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884); **22**, 423 (1886); S. Wenz, **22**, 1 (1886). — [6]) W. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, ibid. **29**, 1 (1892). — [7]) F. Hofmeister, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 247 (1887); **25**, 1 (1888). — [8]) J. Lewith, ibid. **24**, 1 (1887). — [9]) W. Pauli, Hofmeisters Beitr. III, S. 225 (1902). — [10]) E. A. Schäfer, Journ. of Physiol. **3**, 181 (1880). — [11]) A. Bömer, Zeitschr. f. anal. Chem. **34**, 562 (1895); E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 219 (1899).

produkte der Eiweiße, mit Ausnahme der echten Peptone, fällen und die „in dieser Beziehung als universal zu betrachten“ sind (Kühne). Diese Reihenfolge läßt sich bisher weder mit der sonstigen aussalzenden Fähigkeit der Salze noch mit ihren anderen physikalischen Eigenschaften in genügenden Einklang bringen, sondern ist empirisch festgestellt worden.

Eine Reihe der gut ausfällenden Salze, wie Natriumchlorid und Magnesiumsulfat, haben nun aber die Eigenschaft, nicht nur, wenn ihre Lösungen ganz gesättigt sind, auszusalzen, sondern einen Teil der Eiweißkörper schon bei niederen Konzentrationen zum Ausfallen zu bringen, und Hammarsten[1]) und Halliburton[2]) haben davon wiederholt Gebrauch gemacht. Ganz besonders aber gilt dies von zwei Salzen, dem Ammoniumsulfat und Zinksulfat, und die systematische Anwendung der fraktionierten Fällung mit diesen Salzen hat in den Händen Hofmeisters und seiner Schüler[3]) die Kristallisation der Albumine, die Reindarstellung vieler Eiweiße und die Aufklärung der Albumosenchemie ermöglicht. Es hat sich dabei ergeben, daß es für jeden Eiweißkörper eine Konzentration des fällenden Salzes gibt, bei der er sich auszuscheiden beginnt, und eine etwas höher gelegene, bei der die Ausfällung vollendet und nichts mehr in Lösung ist. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind „ebenso charakteristisch für den Eiweißstoff wie etwa der Löslichkeitsgrad für einen kristallisierten Körper“ (Hofmeister). Da nach den Kühneschen Erfahrungen, die durch Hofmeister, Kauder, Pick und Zunz eine ausgedehnte Bestätigung gefunden haben, die Konzentration des Eiweiß nicht wesentlich geändert werden darf, wurden die Versuche in der Art angestellt, daß in dem gleichen, durch Auffüllen mit Wasser hergestellten Volum die Menge zugesetzter konzentrierter Ammonsulfatlösung variiert wurde; aus dem

---

[1]) O. Hammersten, Fibrinogen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **19**, 563 (1879); **22**, 431 (1880). — [2]) W. D. Halliburton, Proteids of Kidney and Liver-Cells, Journ. of Physiol. **13**, 806 (1892). — [3]) G. Kauder, Eiweißkörper des Blutserums, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 411 (1886); J. Pohl, ibid. **20**, 426 (1886); F. Hofmeister, Kristallisiertes Eieralbumin, Zeitschrift für physiol. Chemie **14**, 165 (1889); E. P. Pick, ibid. **24**, 246 (1897); F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898); Fr. Alexander, Kaseinalbumosen, ibid. **25**, 411 (1898); R. Bernert, Oxydation mit Kaliumpermanganat, ibid. **26**, 272 (1898); E. Zunz, Zinksulfat, ibid. **27**, 219 (1899); Derselbe, Peptische Eiweißspaltung, ibid. **28**, 132 (1899); E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899); W. Reye, Fibrinogen, Dissertation, Straßburg 1898; H. Krieger, Kristallinische Eiweißstoffe, Dissertation, Straßburg 1899; F. Goldschmidt, Eiweiß und Säuren, Dissertation, Straßburg 1898; A. Magnus-Levy, Bence-Jonesscher Eiweißkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 200 (1900); O. Maas, Alkalispaltung, ibid. **30**, 61 (1900); L. Langstein, Ovalbumin, ibid. **31**, 49 (1900); E. Fuld und K. Spiro, Serumglobulin, ibid. **31**, 132 (1900); E. P. Pick und K. Spiro, Gerinnung, ibid. **31**, 251 (1900); E. P. Pick, Deuteroalbumosen, Hofmeisters Beitr. **2**, 481 (1902); O. Porges und K. Spiro, ibid. **3**, 277 (1902).

bekannten Gehalt der kalt gesättigten Ammonsulfatlösung ergibt sich dann die Salzkonzentration, bei der das Eiweiß noch löslich, und die, bei der es völlig ausgesalzen ist; doch wird in der Regel nicht diese Salzkonzentration berechnet, sondern einfach die gefundenen Zahlen angegeben. Wenn man also — und diese Bezeichnung wird sich im folgenden sehr oft finden — sagt, die Fällungsgrenzen für Globulin sind 2,9 und 4,6, so heißt das: wenn von 10 ccm Flüssigkeit (Globulin + Ammonsulfat + Wasser) 2,9 ccm kalt gesättigte Ammonsulfatlösung sind, so beginnt das Globulin auszufallen, und wenn von den 10 ccm 4,6 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung sind, ist die Ausscheidung vollendet; in einer 4,6 gesättigten Lösung ist das Globulin unlöslich; ein weiterer Zusatz ändert nichts mehr.

Die Grenzen, die die Fraktionierung mit Ammonsulfat zwischen den einzelnen Eiweißkörpern zieht, fallen meist mit denen zusammen, die sich durch die anderen Salze ergeben, und die Gruppen mit dem gleichen Verhalten zu Salzen zeigen auch in ihrem sonstigen Verhalten eine große Ähnlichkeit. Es ergibt sich so eine erste Gruppe von kompliziert gebauten Eiweißen, Fibrinogen, Kasein und andere Nucleoalbumine des Zellprotoplasmas, die von Magnesiumsulfat und Natriumchlorid zum Teil schon vor der vollen Sättigung gefällt werden, und deren obere Fällungsgrenzen für Ammonsulfat nahe 3,0 liegen; die Eiweiße der zweiten Gruppe werden durch die anderen Salze erst bei völliger Sättigung ausgesalzen, besonders vollständig durch Magnesiumsulfat; die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat liegen sehr übereinstimmend etwa zwischen 2,7 und 4,6; es sind die Globuline verschiedenster Herkunft, die Mucine, außerdem gehören die primären Albumosen hierher. Die dritte Gruppe endlich, die Albumine, das Hämoglobin, werden durch die anderen Salze — mit Ausnahme etwa der Kombination Magnesium- + Natriumsulfat — gar nicht, durch Ammonsulfat und Zinksulfat erst bei nahezu voller Sättigung gefällt; ebenso verhalten sich die Deuteroalbumosen, die sich indessen durch fraktionierte Aussalzung noch weiter zerlegen lassen.

Die so umgrenzten Eiweißkörper sind durch erneute Fraktionierung noch weiter zerlegt worden, und Pick hat die Deuteroalbumosen in der Tat erfolgreich aufgelöst (S. 88). Weniger sicher ist das Ergebnis der Versuche von Fuld und Spiro[1]), Porges und Spiro[2]), Joachim[3]) und Freund und Joachim[4]), das Globulin durch Kaliumacetat und Ammonsulfat in mehrere Teile zu trennen. Wie Oppenheimer[5]) beim Serumalbumin beobachtet hat, lassen sich aus einem anscheinend einheitlichen Körper durch Ammonsulfat mehrere Körper

[1]) E. Fuld u. K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 132 (1900). — [2]) O. Porges und K. Spiro, Hofmeisters Beitr. 3, 277 (1902). — [3]) J. Joachim, Wiener klinische Wochenschrift 1902, Nr. 21. — [4]) E. Freund und J. Joachim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 407 (1902). — [5]) C. Oppenheimer, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, 201; der Verfasser konnte am Nucleoproteid des natürlichen Magensaftes Ähnliches beobachten.

mit festen, auch nach wiederholtem Umfällen konstanten Grenzen isolieren, die sich sonst in gar keiner Weise unterscheiden. Es fragt sich, ob man berechtigt ist, diese Körper nur auf Grund der einen Eigenschaft für verschiedene chemische Individuen zu erklären. Beimengungen irgend welcher Körper, Salzbildungen und Ähnliches könnten die Unterschiede erklären. Daß dem Euglobulin, einer der Globulinfraktionen, solche Körper, Fermente, Kalksalze usw., beigemengt sind, haben Fuld und Spiro selbst gefunden.

Ebenso wie die Eiweiße selbst werden auch ihre Salze mit Säuren und Basen ausgesalzen, wie dies von Paal[1]), Cohnheim[2]) und Spiro und Pemsel[3]) gezeigt und zur Bestimmung des Säure- bzw. Alkalibindungsvermögens benutzt worden ist. Ja die Salze des Eiweiß mit Säuren werden noch leichter gefällt als die Eiweiße selbst. Denn dies heißt es offenbar, daß, wie Piek und Zunz gefunden haben, bei saurer Reaktion die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat und Zinksulfat ganz allgemein nach unten verschoben sind, d. h. die Fällung immer schon bei geringerem Salzgehalt einsetzt und beendet ist. Ebenso fand Salkowski[4]), daß durch Sättigen mit Kochsalz bei saurer Reaktion alle nativen Eiweißkörper gefällt werden, während bei neutraler Reaktion die Albumine gar nicht, die Globuline nur teilweise durch Kochsalz ausgesalzen werden; die viel stärker fällende Wirksamkeit des Kochsalzes bei saurer Reaktion stellte Kühne[5]) für die Albumosen fest. Im Gegensatz dazu werden die Salze des Eiweiß mit Basen schwerer ausgesalzen; auch Harnstoff zählt nach Spiro[6]) zu den Basen und verhindert die Aussalzung. Eine oder mehrere der Deuteroalbumosen sind, nach den übereinstimmenden Angaben von Kühne, Umber und Siegfried[7]), als solche gar nicht auszusalzen, sondern nur ihr schwefelsaures oder ihr Ammoniaksalz. Auch die von Hopkins[8]) und Krieger[9]) gefundene Eigenschaft der Albumine, aus der halbgesättigten Ammonsulfatlösung leichter bei saurer als bei neutraler Reaktion auszukristallisieren, scheint hierher zu gehören. Denn die betreffenden Kristalle sind anscheinend nicht freies Eiweiß, sondern das schwefelsaure oder ein anderes Salz desselben.

## Die Eiweißkristalle[10]).

Ein großer Teil der Eiweißkörper ist in kristallinischer Form bekannt, sei es, daß sie in der Natur so vorkommen, sei es, daß sie

[1]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892); **27**, 1827 (1894). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biolog. **33**, 489 (1896). — [3]) K. Spiro und W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 231 (1898). — [4]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. medizin. Wissenschaften 1880. — [5]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884); **29**, 1 (1892). — [6]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. IV, S. 300 (1903). — [7]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 335 (1899). — [8]) F. G. Hopkins and S. N. Pinkus, Journ. of Physiol. **23**, 130 (1898). — [9]) H. Krieger, Dissertation, Straßburg 1899. — [10]) Eine vollständige Zusammenstellung der Literatur über die Eiweißkristalle gibt F. N. Schulz, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena, G. Fischer, 1901.

künstlich zum Auskristallisieren gebracht wurden. Das erstere gilt von den meisten Phytoglobulinen, die entweder als solche oder in Form ihrer Salze in Pflanzensamen aufgehäuft sind, sowie von einigen Vitellinen aus Fischeiern. Dargestellt sind in Kristallen die Albumine aus dem Weißen der Hühnereier, auch anderer Vogeleier, aus Pferde- und Kaninchenblut und aus Kuhmilch, das Globulin aus Hühnereiweiß, das Bence-Jones-Harneiweiß, ferner von Proteiden das Hämoglobin, das Hämocyanin und das Phykoerythin aus Algen, von Peptonen das Glutokyrin.

Die längst bekannte Kristallisation des Hämoglobins und die Darstellung des Edestins und anderer Phytoglobuline nach Osborne weicht im Prinzip nicht von sonstigen Kristallisationserscheinungen ab.

Anders die Kristallisation der Albumine aus halbgesättigter Ammonsulfatlösung nach Hofmeister[1]). Hopkins[2]), der die Hofmeistersche Methodik etwas modifizierte, gibt für die Kristallisation des Ovalbumin folgende Vorschrift: Das möglichst frische, vom Dotter ganz freie Eiereiweiß wird durch gründliches Schütteln mit Glasscherben von Membranen befreit, durch Gaze filtriert und mit dem gleichen Volum kaltgesättigter Ammonsulfatlösung versetzt. Nach einigen bis 24 Stunden filtriert man von dem dicken Globulinniederschlag ab, versetzt unter Umschwenken so lange mit konzentrierter Ammonsulfatlösung, bis eben eine deutliche Trübung entsteht, fügt tropfenweise destilliertes Wasser bis zum Wiederverschwinden der Trübung hinzu und ruft dann durch vorsichtigen Zusatz von mit Ammonsulfat gesättigter Essigsäure von neuem einen Niederschlag hervor. Der Niederschlag scheidet sich zunächst amorph ab, wird aber beim Stehen kristallinisch. Man kann ihn in wenig kaltem Wasser lösen und in der gleichen Weise wieder hervorrufen, auf diese Art das Albumin also umkristallisieren. Statt der Essigsäure empfiehlt Krieger[3]), beim Serumalbumin salzgesättigte Schwefelsäure zu nehmen. Beide Verfahren sind in den letzten Jahren für die Albumine, dann auch für das Hämocyanin[4]), Hämoglobin[5]) und Phykoerythin[6]) sehr häufig angewendet worden.

Wie Schulz hervorhebt, weicht diese Kristallisation aber von anderen eigentlichen Kristallisationen erheblich ab; sie ist vielmehr ein Aussalzungsvorgang. Beim Aussalzen aber scheidet sich nach Spiro[7]) das Gemenge von Eiweiß, Salz und Wasser zunächst flüssig ab und wird dann erst fest, in diesem Falle schließlich kristallinisch. Es liegt daher im Wesen der Methode, daß die entstehenden Eiweiß-

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 163 (1889); **16**, 187 (1891). — [2]) F. G. Hopkins and S. W. Pinkus, Journ. of Physiol. **23**, 130 (1898). — [3]) H. T. Krieger, Kristallinische Eiweißstoffe, med. Dissertation, Straßburg 1899. — [4]) M. Henze, Zeitschr. für physiol. Chemie **33**, 370 (1901). — [5]) F. N. Schulz, ibid. **24**, 449 (1898). — [6]) Molisch, Botanikerzeitung 1894, S. 177; 1895, S. 131. — [7]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

kristalle nicht rein sind, sondern Mutterlauge in erheblicher Menge enthalten. Zur Reindarstellung des Eiweiß löst man die Kristalle und dialysiert, wobei man das Ammonsulfat und andere Salze natürlich los wird, nicht aber die kolloidalen Verunreinigungen. Schulz und Zsigmondy[1]) haben gezeigt, daß es eines drei- bis sechsmaligen Umkristallisierens bedarf, um diese zu entfernen. Dazu kommt eine zweite Eigenschaft dieser Eiweißkristalle, sich mit Farbstoffen, Salzen usw. zu beladen; nach Wichmann[2]) saugen sich die Kristalle mit allen möglichen in Lösung befindlichen Stoffen voll „wie ein Schwamm". Es ist schon oben erwähnt, daß es sich dabei vermutlich nicht um mechanisches Mitreißen handelt, sondern um Salzbildungen der reaktionsfähigen Eiweiße mit diesen Körpern. So wichtig daher die Kristallisation der Albumine für die Auffassung der Eiweiße als einheitliche, chemische Individuen und damit für die Eiweißchemie überhaupt geworden ist, so darf man doch nie vergessen, daß die Eiweißkörper einer sehr gründlichen Reinigung durch oftmaliges Umkristallisieren bedürfen. Der Einwand, die Kristallisation bewirke Veränderungen, ist von Schulz und Schulz und Zsigmondy widerlegt worden. Die kristallisierten Eiweiße sind vielmehr vorgebildet. Es ging schon aus den Beobachtungen von Krieger hervor und ist von Mörner[3]) bewiesen worden, daß die Kristalle nicht das freie Albumin sind, sondern sein Sulfat.

Die Albuminkristalle erschienen anfangs in ganz verschiedenen Kristallformen, als Nädelchen, Plättchen, Tafeln usw. Gürber[4]) meinte sogar im Serumalbumin drei verschiedene Körper annehmen zu sollen. Indessen beobachtete Krieger, daß die einzelnen Formen der Serumalbuminkristalle ineinander übergehen, und wie Wichmann[2]) in einer eingehenden Untersuchung gezeigt hat, sind alle Albuminkristalle kristallographisch identisch oder doch mindestens isomorph. Sie gehören wahrscheinlich dem hexagonalen System an und sind mehr oder weniger stark, und zwar positiv, doppelbrechend. Eieralbumin liefert überwiegend sechsseitige Säulen von 0,1 bis 0,15 mm Länge und 0,003 bis 0,021 mm Dicke, Serumalbumin und Milchalbumin verschiedene Kombinationen von Protoprisma und Protopyramide. In Form dieser seiner Kristalle bleibt das Albumin recht lange löslich, wird indessen schließlich doch denaturiert; die Kristalle gehen nach Wichmanns Ausdruck aus der monotropen $\alpha$-Modifikation in die enantiotrope $\beta$-Form über, sie werden zu Pseudomorphosen, wobei sie auch ihre optischen Eigenschaften ändern. Beim Erhitzen in einer halb oder stärker gesättigten Ammonsulfatlösung werden sie koaguliert

---

[1]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. 3, 137 (1902). — [2]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 575 (1899). — [3]) K. A. H. Mörner, ibid. 34, 207 (1901). — [4]) A. Gürber, Sitzungsber. d. Würzburger Phys.-med. Ges. 1894, S. 143.

und damit zu Pseudomorphosen; trocken können sie ohne Zersetzung bis auf 150° erhitzt werden.

Über die Hämoglobinkristalle s. dort.

## Zusammensetzung, Molekulargewicht und verwandte Eigenschaften.

Die Analysen der Eiweißkörper sind wegen der Schwerverbrennlichkeit, dem Schwefel- und Aschegehalt nicht ganz einfach, und es ist schon S. 39 bei der quantitativen Bestimmung der Spaltungsprodukte auf die große Schwierigkeit hingewiesen worden, einheitliche und reine Körper als Ausgangsmaterial zu gewinnen. Die Analysen sind bei den einzelnen Körpern mitgeteilt. Für das Serumalbumin, das in vieler Hinsicht als Typus eines einfachen Eiweißkörpers angesehen werden kann, bestimmte Michel[1]) folgende prozentische Zusammensetzung:

| | |
|---|---|
| C | 53,08 Proz. |
| H | 7,10 „ |
| N | 15,93 „ |
| S | 1,90 „ |
| O | 21,99 „ |

Es ist sehr bemerkenswert, wie wenig die anderen Eiweißkörper, trotzdem sie sich aus qualitativ und quantitativ so sehr verschiedenen Aminosäuren zusammensetzen, in ihrer prozentischen Zusammensetzung hiervon abweichen. Der Kohlenstoffgehalt steigt beim Kasein und Histon auf 54 und 54,97, und fällt bei anderen Eiweißen bis unter 52 Proz.; der Stickstoffgehalt steigt bei den Histonen auf über 18, bei den Phytovitellinen auf über 19, und sinkt beim Eieralbumin, das vielleicht kein eigentliches Eiweiß ist, auf 15 Proz. Die Proteide, die anders zusammengesetzte Gruppen neben dem Eiweiß enthalten, zeigen natürlich etwas stärkere Abweichungen, ebenso die Protamine und manche Albuminoide. Erheblicher differiert der Schwefelgehalt, der bei einigen schwefelreichen Albuminen auf über 2 Proz., bei dem Keratin auf 4 bis 5 Proz. steigt, beim Hämoglobin auf 0,4 Proz. sinkt.

Die aus der prozentischen Zusammensetzung zu erwartende Molekularformel muß beim Serumalbumin mindestens verdoppelt werden, da es bei der Pepsinverdauung in mindestens zwei schwefelhaltige Körper zerfällt; da das schwefelhaltige Spaltungsprodukt anscheinend Cystin ist, das zwei Atome Schwefel enthält, müßte sie vervierfacht werden. Auf Grund der Erfahrungen bei der Jodierung berechnet Hofmeister[2]) sogar eine Formel mit sechs Atomen Schwefel:

$$C_{450}H_{720}N_{116}S_6O_{140},$$

[1]) Michel, Würzburger Phys.-med. Ges., N. F., 29, 117 (1895). — [2]) Fr. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 159 (1897); D. Kurajeff, ibid. 26, 462 (1898).

was einem Molekulargewicht von 10166 entsprechen würde. Für das Eieralbumin berechnet er in ähnlicher Weise ein solches von 5378. Auf zwei ganz verschiedenen Wegen kann man eine Berechnung der Molekulargröße beim Hämoglobin vornehmen, was um so mehr ins Gewicht fällt, als man bei seiner leichten Kristallisierbarkeit von zweifellos reinem, einheitlichem Material ausgehen kann. Erstens kann man aus dem prozentischen Verhältnis des Eisens und Schwefels die mindeste Molekulargröße berechnen. Auf diese Weise sind in Bunges Laboratorium Zinnofsky[1]) für Pferdeblut, Jaquet[2]) für Hundeblut vorgegangen und später Hüfner und Jaquet[3]) für Rinderblut zu dem Mindestmolekulargewicht 16669 gekommen. Daraus berechnet dann für Hundehämoglobin Jaquet die Formel:

$$C_{758}H_{1203}N_{195}O_{218}FeS_3.$$

Eine zweite Bestimmungsmethode liefert das Bindungsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff und Kohlenoxyd, das von Hüfner[3]) sehr exakt bestimmt werden konnte, und aus dem er, da 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd bindet, nach der endgültigen Bestimmung von 1894 dasselbe Molekulargewicht wie aus den Prozentzahlen des Eisens berechnet. Das Molekulargewicht des Globins, des Eiweißanteils des Hämoglobins, kann freilich erheblich niedriger sein, da nicht bekannt ist, ob die Farbstoffkomponente, das Hämatin, mit einem oder mehreren Molekülen Globin verkoppelt ist. Doch ergeben auch die Verhältnisse der Spaltungsprodukte zueinander und die Äquivalentgewichte nach Grübler[4]), Laqueur und Sackur[5]), Harnack[6]) und Werigo[7]) Molekulargewichte von 5000 bis 8000 und mehr.

Von den direkten Bestimmungsmethoden ist die Siedepunktserhöhung unanwendbar, da die Eiweiße beim Erhitzen ausfallen; die Gefrierpunktserniedrigung ist von Sabanajew und Alexandrow[8]) bestimmt worden, die für das Eieralbumin das Molekulargewicht 14270 fanden. Hier macht sich aber wieder die nie ganz zu vermeidende Beimengung unorganischer Salze sehr störend geltend; bei dem hohen Molekulargewicht und der geringen Löslichkeit der Eiweißkörper sind die beobachteten Ausschläge nie größer gewesen, als den unorganischen Salzen allein entsprechen könnte. Auch die von Starling[9]) versuchte direkte Bestimmung des osmotischen Druckes von Eiweißlösungen ist mit allzu großen Versuchsfehlern behaftet. Jedenfalls ist aber das

---

[1]) O. Zinnofsky, Zeitschr. f. physiologische Chemie **10**, 16 (1885). — [2]) A. Jaquet, ibid. **14**, 289 (1889). — [3]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [4]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. [2] **23**, 97 (1881). — [5]) E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 193 (1902). — [6]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 178 (1881). — [7]) B. Werigo, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **48**, 127 (1891). — [8]) A. Sabanajew und N. Alexandrow, Journ. der russischen phys.-chem. Ges. 1891, S. 7 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **21**, 11 (1891)]. — [9]) E. H. Starling, Glomerular Function, Journ. of Physiol. **24**, 257 (1899).

Molekulargewicht der kolloidalen Eiweißkörper ein außerordentlich hohes, und auch für die Albumosen ergibt die Berechnung des Schwefelgehaltes ein solches von nicht unter 2000; das Glutokyrin, ein Pepton, hat ein Minimalgewicht von 545.

Die Verbrennungswärme einer Anzahl von Eiweißkörpern wurde von Stohmann und Langbein[1]) bestimmt. Sie fanden unter anderen für 1 g Serumalbumin 5917,8 cal., für Hämoglobin 5885,1 cal., für Eieralbumin 5735,2 cal., für Kasein 5867 cal., für Glutin 500 bis 700 cal. weniger.

Die eigentlichen Eiweißkörper, die Albumosen und Peptone, drehen in wässeriger Lösung die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, und zwar die verschiedenen Eiweiße verschieden stark; Frédéricq[2]), Kühne[3]) u. a. haben das Drehungsvermögen zur Charakterisierung der einzelnen Eiweiße zu verwerten gesucht. Die Eiweißkörper haben indessen wie die Aminosäuren die Eigenschaft, daß die Salze ein anderes Drehungsvermögen zeigen als die freien Körper, und daß wegen der hydrolytischen Dissoziation das Drehungsvermögen der Salze je nach der Konzentration des Eiweiß wie der Säure und Base wechselt[4]). Da man sie wegen der eintretenden Zersetzung in starker Säure oder Lauge nicht untersuchen kann, sind nur die Zahlen anwendbar, die in genau neutraler Lösung an wirklich reinen Eiweißen erhalten wurden, und das sind wenige. — Dagegen sind einige Proteide, das Hämoglobin und die Nucleoproteide, nach Gamgee[5]) rechtsdrehend. Über Besonderheiten des Hämoglobins siehe dort.

---

[1]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] 44, 336 (1891). — [2]) L. Frédéricq, Arch. de Biol. 1, 457 (1880); II, S. 379 (1881). — [3]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. 20, 11 (1884). — [4]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 58, 207 (1894); F. Framm, ibid. 68, 144 (1897). — [5]) A. Gamgee und Croft Hill, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, I, 913 (1903); A. Gamgee und W. Jones, ibid. 36, I, 914 (1903).

# Spezieller Teil.

## Einteilung der Eiweißkörper.

Eine rationelle Einteilung der Eiweißkörper müßte von den einfachst gebauten, den Peptiden und Peptonen, ausgehen und dartun, wie sich durch fortgesetzte Kombination dieser einfachsten Körper die Albumosen und endlich die kolloidalen Eiweißkörper aufbauen. Sie müßte die qualitative und quantitative Zusammensetzung aus den Aminosäuren zur Grundlage haben. Die erste derartige Einteilung hat Kossel[1]) versucht. Er betrachtet die Vereinigung des Harnstoffs mit einer Diaminosäure, wie sie im Arginin vorliegt, als den Kern des Eiweiß, dem sich die anderen Diaminosäuren, Monoaminosäuren usw. angliedern. So ergibt sich als eine erste Gruppe die der Protamine mit dem höchsten Gehalt an Arginin, die sich ihrerseits wieder durch den Gehalt an den anderen Basen und an den Monoaminosäuren unterscheiden. Eine zweite Gruppe sind die Histone mit immer noch relativ hohem Gehalt an Arginin und den anderen Basen. Eine dritte Gruppe sind einige argininarme und lysinfreie Eiweißkörper aus Pflanzensamen[2]). Die übrigen Eiweißkörper, und das ist einstweilen die große Masse, die alle drei Basen und den größten Teil der Aminosäuren enthalten, lassen sich zurzeit noch nicht weiter gliedern. Vgl. S. 71.

Eine weitere Einteilung stammt von Kühne[3]) und ist dann insbesondere von Pick[4]) durchgeführt, von E. Fischer und Abderhalden[5]) in überraschendem Maße bestätigt worden, die Unterscheidung der Hemi- und Antigruppe. Sie ist bereits S. 66 eingehend besprochen worden; es ergibt sich eine Reihe, bei der das Kasein und die Protalbumose am einen, der Leim und die Heteroalbumose am anderen Ende stehen, das Globin und das Bence-Jonessche Harn-

[1]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chimique de Paris, 3. Ser., T. 29, Nr. 14, 20. Juli 1903; Sitzungsber. d. Marburger Ges. z. Bef. d. ges. Naturwiss. 1900, S. 21. — [2]) Derselbe u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [3]) W. Kühne, Heidelberger Naturh.-medizin. Verein, N. F. **1**, 236 (1876); Derselbe und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883); **22**, 423 (1885). — [4]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [5]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903).

eiweiß dem Kasein und das Edestin und besonders das Serumglobulin dem Leim sieh nähern. Für alle anderen Eiweißkörper gewährt dieses Schema keinen Platz, und andere Einteilungen, etwa nach dem Gehalt an Glutaminsäure [1]), an Cystin [2]) oder an Tyrosin [3]) wären willkürlich und könnten sieh heute aueh nur auf einen Teil der Eiweißkörper erstrecken.

Es bleibt heute leider niehts anderes übrig, als konservativ zu verfahren und die alte auf Lösliehkeit und Vorkommen gestützte Einteilung beizubehalten, die im wesentliehen auf Hoppe-Seyler [4]) und Drechsel [5]) zurückgeht und die aueh Hammarsten [6]) beibehalten hat.

Naeh dieser Einteilung bilden den Mittelpunkt des Systems die in der Natur vorkommenden nativen, eehten oder genuinen Eiweißkörper oder die Eiweißkörper im engeren Sinne. Charakteristiseh ist für sie, daß sie als Kolloide gelöst sind und denaturiert werden können. Ihnen gegenüber stehen dann einmal die noeh eiweißartigen Körper, die dureh Umwandlung oder Spaltung aus ihnen hervorgehen, die Aeidalbumine und Albuminate, die Albumosen, Peptone und Peptide, die Halogeneiweiße usw. Die dritte Gruppe sind die Proteide, die aus einer Verbindung eines Eiweißkörpers mit einem anderen Körper, einer „prostetisehen Gruppe“ [7]), bestehen. Die in ihnen enthaltenen Eiweißkörper finden neben den genuinen Eiweißen ihren Platz; es sind bisher die Gruppen der Histone und Protamine. Eine vierte Gruppe sind die „Albuminoide“, Eiweißkörper, die im festen Aggregatzustande die tierisehen Gerüstsubstanzen bilden; der Name umfaßt also keine chemische, sondern eine anatomisehe Einheit und ist ehemiseh infolgedessen unbrauehbar. Vgl. dort.

Bei dieser Vierteilung in native Eiweiße, Umwandlungsprodukte, Proteide und Albuminoide ist die Stellung einiger Körper streitig, insbesondere die der Nueleoalbumine; es wird bei diesen ausführlieher dargetan werden, daß sie mit den Nucleoproteiden, mit denen sie früher vielfaeh zusammengeworfen wurden und von denen sie noeh ihren Namen tragen, außer ihrem Phosphorgehalt nichts gemein haben, vielmehr eine besondere, physiologiseh und ehemiseh gut charakterisierte Gruppe bilden. Es ist beliebig, ob man sie als Proteide oder als phosphorhaltige Eiweiße auffassen will. Dasselbe gilt von den Mueinen und ihren Verwandten, die man als Eiweißkörper mit einem besonders hohen Kohlehydratgehalt, ebensogut aber als Glykoproteide ansehen kann. Im Ansehluß an den besten Kenner beider Körper, Hammarsten, sollen

---

[1]) F. Kutscher, Zeitschrift für physiol. Chemie 38, 111 (1903). — [2]) K. A. H. Mörner, ibid. 34, 207 (1901). — [3]) F. Reaeh, Virchows Archiv 158, 288 (1899). — [4]) F. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-ehemischen Analyse, 6. Aufl., S. 243 (1893). — [5]) E. Drechsel, Artikel „Eiweißkörper“ in Ladenburgs Handwörterbueh der Chemie 3, 534 (1885). — [6]) O. Hammarsten, Lehrbueh der physiol. Chemie, 4. Aufl. 1899, S. 17. — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1893, S. 157.

hier die Nucleoalbumine zu den Eiweißen, die Mucine und Mucoide zu den Proteiden gestellt werden. Alsdann wäre es freilich sehr wünschenswert, wenn man den Namen Nucleoalbumine endlich fallen ließe und diese Körper, die zu dem Zellkern in gar keiner Beziehung stehen, bis zur Aufklärung ihres Baues etwa einfach als Phosphoglobuline bezeichnete.

Die alte Einteilung der nativen Eiweißkörper in die wasserlöslichen Albumine und die in Wasser unlöslichen, in Säuren, Alkalien und Salzen löslichen Globuline hat sich in neuerer Zeit einigermaßen bewährt. Die Albumine sind zwar sehr verschieden zusammengesetzt, aber sie ähneln sich in ihrem Verhalten, besonders ihrer Kristallisierbarkeit, auch zeigen sie und die Globuline unter sich sehr übereinstimmende Aussalzungsgrenzen. Die Gruppe der gerinnenden Eiweißkörper ist sicher keine einheitliche; sie ist daher zerlegt worden. Die wichtigen Reserveeiweiße der Pflanzensamen, die bald als Vitelline, bald als Globuline bezeichnet wurden, sind als besondere Gruppe aufgestellt.

Zwischen den einzelnen Gruppen des Schemas finden sich Übergänge, deren Einreihung recht mißlich ist. Manche Eiweißkörper sind nicht als solche, sondern in Form ihrer Salze untersucht worden, was für ihre Löslichkeit natürlich stark ins Gewicht fällt.

Das Schema der Eiweißeinteilung würde demnach lauten:

## I. Eigentliche Eiweifskörper.

1. Albumine. Serumalbumin, Eieralbumin, Laktalbumin.
2. Globuline. Serumglobulin, Eierglobulin, Laktoglobulin. Zellglobuline.
3. Pflanzenglobuline und -vitelline.
4. Fibrinogen.
5. Myosin und Verwandte.
6. Phosphorhaltige Eiweiße (Nucleoalbumine). Kaseine, Vitelline, Nucleoalbumine des Zellprotoplasmas, schleimartige Nucleoalbumine.
7. Histone.
8. Protamine.

## II. Umwandlungsprodukte.

1. Acidalbumine und Alkalialbuminate.
2. Albumosen, Peptone und Peptide.
3. Halogeneiweiße, Oxyprotein, Oxyprotsulfonsäure und Verwandte.

## III. Proteide.

1. Nucleoproteide.
2. Hämoglobin und Verwandte.
3. Glykoproteide. Mucine, Mucoide, Helicoproteid.

## IV. Albuminoide.

1. Kollagen.
2. Keratin.
3. Elastin.
4. Fibroin.
5. Spongin usw.
6. Amyloid.
7. Albumoid.
8. Farbstoffe, die aus dem Eiweiß entstehen.

Die Umwandlungsprodukte sind im allgemeinen Teil besprochen, die übrigen folgen im speziellen in dieser Anordnung.

Von der Abgrenzung der Eiweißkörper war schon S. 71 die Rede; dort ist die Zurechnung der Peptide und Protamine zum Eiweiß begründet.

Durchaus unentschieden ist noch die Frage, ob die entsprechenden Eiweißkörper bei verschiedenen Tieren identisch sind oder nicht. Zwischen den Kaseinen aus Kuhmilch und Frauenmilch bestehen zwar so große Unterschiede in der Zusammensetzung und den Reaktionen, daß an ihrer Verschiedenheit kein Zweifel bestehen kann. Bei den Hämoglobinen fehlen solche Unterschiede, außer in der Löslichkeit, fast ganz. Die Serumalbumine und -globuline, die Muskeleiweiße usw. zeigen in der prozentischen Zusammensetzung, im Koagulationspunkte, im Drehungsvermögen mehr oder weniger deutliche und konstante Differenzen; nur das Serumalbumin des Pferdes und des Kaninchens kristallisiert, bei allen anderen Tieren ist es bisher nur amorph bekannt. Aber diese Unterschiede reichen bei der mangelnden Reinheit aller dieser Körper nicht aus, daraufhin eine chemische Verschiedenheit anzunehmen. Selbst bei den gut gekannten Mono- und Disacchariden zeigen die gleichen Körper, wenn sie aus verschiedenen Pflanzen dargestellt sind, kleine Differenzen im Aussehen, der Kristallform oder dem Grade der Reinheit, die nur durch eine umständliche Darstellung und Reinigung überwunden werden können, wie wir deren beim Eiweiß noch nicht fähig sind. Noch ausgesprochener ist dies bei den kolloidalen Polysacchariden der Fall; Kartoffel-, Reis- und Maisstärke oder die Zellulosen verschiedener Herkunft zeigen beträchtliche Unterschiede, ohne daß man mit Sicherheit entscheiden kann, ob es sich um chemisch verschiedene Stärke handelt, oder ob nur die Anordnung in den Amylumkörnern usw. die Unterschiede bedingt. Für die Eiweißkörper schien in neuester Zeit die Präzipitinreaktion eine Entscheidung zu liefern, da sie ja gestattet, Blut oder Milch verschiedener Tiere mit Sicherheit zu erkennen und zu scheiden. Es ist aber schon S. 142 darauf hingewiesen worden, daß es nicht einmal sicher ist, daß die Reaktion auf den Eiweißkörpern beruht; die Verhältnisse sind zu kompliziert, um heute ein sicheres Urteil zu erlauben, ob die Spezifizität der Art bereits bei dem chemischen Bau der Eiweißkörper beginnt.

Dasselbe gilt von den Unterschieden der Organeiweiße. Wir wissen, daß wir aus dem Protoplasma aller drüsigen Organe Nucleoalbumine, Globuline und wohl auch myosinartige Körper isolieren können; aber wir wissen nicht, ob bereits an diesen Körpern die Spezifizität der Organe haftet, ob die einzelnen chemischen Individuen die Funktion der Organe bedingen, oder ob nicht vielmehr aus gleichen chemischen Körpern das Protoplasma sich in jeweils besonderer Art und Weise aufbaut. Dagegen können schon heute gewisse ältere Ansichten von einer besonderen Struktur des „lebenden Eiweiß" als unrichtig festgestellt werden. Es handelt sich bei den „labilen Atomgruppen" um Fermente oder andere Körper, die im Protoplasma enthalten, aber darum keine Eiweißkörper sind. Die von Kraus[1]) und Umber[2]) vertretene Anschauung, daß die Eiweißkörper des Organismus sich durch partiellen Abbau im Laufe des Stoffwechsels chemisch ändern könnten, ist von ihnen selbst widerlegt worden.

[1]) Kraus, Deutsche med. Wochensch. 1903, Nr. 14. — [2]) F. Umber, Berliner klin. Wochensch. 1903, Nr. 39. — Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 1.

# I. Die eigentlichen Eiweiße.

Die hier zu besprechende Gruppe der einfachen, koagulierbaren Eiweißkörper kann als der Typus der Klasse angesehen werden. An ihnen haftete im ursprünglichen Sinne allein der Name Eiweiß, und alle älteren Schilderungen, zumal über das physikalische Verhalten der Eiweißkörper bezieht sich auf diese Körper, speziell auf die ersten Glieder, die Albumine und Globuline.

## 1. Die Albumine.

Die Albumine sind koagulierbare Eiweißkörper, die in salzfreiem Wasser löslich sind. Ebenso sind sie in verdünnten Salzlösungen, Säuren und Alkalien löslich. Ihre reinen Lösungen sind genau neutral. Im allgemeinen sind sie schwerer fällbar als die Globuline und viele Proteide, was zu ihrer Reindarstellung häufig Verwendung gefunden hat. So werden sie durch Berührung mit Tierkohle oder Ton, im Unterschiede etwa vom Kasein, nicht unlöslich, können daher durch Tonplatten filtriert werden, ohne auszufallen.

Insbesondere äußert sich dies in ihrem Verhalten beim Aussalzen. Sie werden nicht gefällt durch Sättigen ihrer Lösungen mit Kochsalz[1]) bei neutraler Reaktion; ebensowenig durch Sättigen ihrer Lösung mit Magnesiumsulfat[2])[1])[3]), auch nicht bei 40°[1]), dagegen nach Starke[3]) durch Sättigen mit Magnesiumsulfat und Natriumsulfat kombiniert, sowie durch Sättigen mit Kochsalz[4]) oder mit Magnesiumsulfat[2]) bei saurer Reaktion. Für Ammonsulfat liegen ihre Fällungsgrenzen nach Hofmeister zwischen 6,4 und 9, also sehr hoch; sie werden demnach durch Halbsättigung ihrer Lösungen nicht ausgesalzen, wohl das bequemste Mittel, um sie von den Globulinen zu trennen, mit denen sie stets zusammen vorkommen. Bei saurer Reaktion tritt die Fällung

---

[1]) J. Lewith, Arch. f. experiment. Path. und Pharm. 24, 1 (1887). — [2]) Tolmatscheff, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen, S. 272 (1867); O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 467 (1884); E. Johansson, ibid. 9, 310 (1885). — [3]) K. V. Starke, Malys Jahresber. f. Tierchem. 11, 17 (1881). — [4]) P. Panum, Virchows Archiv 4, 419 (1851); E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1880, S. 38 (Malys Jahresber. 10, 16).

auch hier viel leichter ein, die Fällungsgrenzen werden herabgedrückt.

Alle drei bekannten Albumine sind, wenigstens bei einzelnen Tieren, in kristallinischer Form bekannt, was sie vor fast allen anderen einfachen Eiweißen auszeichnet. Die näheren Eigentümlichkeiten dieser Kristalle sind schon S. 148 ff. besprochen, auch daß sie vermutlich nicht die freien Albumine darstellen, sondern ihre Sulfate, bzw. Acetate.

Die Albumine geben alle Farben- und Fällungsreaktionen der Eiweißkörper. Es sind drei Albumine bekannt: das Serumalbumin, das Milchalbumin, das Eieralbumin. Inwieweit diese bei den einzelnen Tieren verschieden sind. s. S. 157.

## 1. Das Serumalbumin.

Es bildet einen wechselnden Anteil der Eiweißkörper des Blutserums[1]) der Wirbeltiere, kommt ebenso in der Lymphe vor und findet sich daher in allen nicht gründlich von Blut und Lymphe befreiten Organen. Bei Nierenentzündungen geht es in den Harn über, ebenso in pathologische Transsudate. Die Kristallisation gelang zuerst Gürber[2]) aus Pferdeblut und geschieht am bequemsten nach Krieger[3]) durch Ammonsulfat und Schwefelsäure (S. 149). Nur aus schwefelsaurer Lösung gelingt sie beim Pferde ausnahmslos, sonst nach Gürber und Krieger nicht immer. Gürber erhielt auch aus Kaninchenplasma Kristalle; bei anderen Tieren mißlang es ihm und Schulz[4]). Kristallographisch beschrieben ist das Serumalbumin von Wichmann[5]). Die früher allgemein angenommene Einheitlichkeit des Serumalbumins ist von Gürber auf Grund kristallographischer Differenzen bezweifelt worden, doch haben sein Schüler Meyer, Wichmann[5]) und Schulz[4]) seine Einwände widerlegt. Auch der Versuch von Oppenheimer[6]), durch Fraktionierung mit Ammonsulfat das Serumalbumin in mehrere Körper zu zerlegen, hatte kein klares Resultat (s. S. 147), so daß einstweilen das Serumalbumin als einheitlicher Körper angesehen werden muß. Auch die sehr übereinstimmenden Analysenzahlen selbst amorpher Präparate sprechen durchaus dafür, daß es nur ein Serumalbumin gibt.

Es liegen folgende Analysen vor:

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 467 (1884); G. Salvioli, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 289; J. Joachim, Wiener klinische Wochenschrift 1902, Nr. 21; G. Meyer, Medizinische Dissertation, Würzburg 1896. — [2]) A. Gürber, Würzburger Physiol.-medizin. Ges. 1894, S. 113; 1895, S. 26; A. Michel, ibid. 29, 117 (1895). (Nachtrag dazu von Gürber, S. 139); G. Meyer, Medizinische Dissertation, Würzburg 1896; E. Middeldorf, Dissertation, Würzburg 1898. — [3]) H. T. Krieger, Dissertation, Straßburg 1899. — [4]) F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena, G. Fischer, 1901. — [5]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 575 (1899). — [6]) C. Oppenheimer, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 201.

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 53,08 | 6,96 | 15,93 | 1,9 | 21,99 | Pferd, kristall. | Michel[1]) |
| 53,04 | 7,1 | 15,71 | 1,86 | 22,29 | „ amorph | „ |
| 52,93 | 7,05 | 15,89 | 1,82 | 22,31 | „ kristall. | Abderhalden[2]) |
| — | — | — | 1,88 | — | „ „ | Middeldorf[3]) |
| 52,95 | 6,96 | — | 1,94 | — | „ „ | Schulz[4]) |
| 53,05 | 6,85 | 16,04 | 1,77 | 22,29 | „ amorph | Starke[5]) |
| — | — | — | 1,73 | — | „ kristall. | Mörner[6]) |
| — | — | — | 2,31 | — | Mensch, amorph | „ |
| — | — | 16,26 | — | — | Ochse, amorph | Blum[7]) |

Aus den Analysen berechnen Hofmeister und Kurajeff[8]) die Formel

$$C_{450}H_{720}N_{116}S_6O_{140}$$

und das Molekulargewicht 10166.

Die Koagulationstemperatur bestimmte Frédéricq[9]) zu 67°, Starke[5]), Sebelien[10]) und Michel[1]) wenig abweichend. Für die spezifische Drehung fanden Frédéricq[11]), Michel[1]), Gürber[12]), Starke[5]) und Sebelien[10]) — 57 bis — 64°. Das Jodserumalbumin enthält nach Kurajeff[8]) 12 Proz. Jod. Nach Erb[13]) bindet 1 g bis 0,2 g Salzsäure. Das Alkalibindungsvermögen beträgt bei gleicher Konzentration nach Spiro und Pemsel[14]) erheblich weniger. Die Spaltungsprodukte s. Tabelle S. 42, Nr. 2. Glykokoll fehlt, sonst sind es die üblichen. Die Basen sind nicht untersucht. Der Schwefel ist nach Mörner[6]) ausschließlich als Cystin vorhanden. Nach Langstein[15]) liefert das Serumalbumin etwas Glukosamin und vielleicht noch eine andere Kohlehydratsäure, aber in äußerst geringer Menge (vgl. S. 77). Die Pepsinspaltung des Serumalbumins hat Umber[16]) untersucht. Die Trypsinspaltung erfolgt nach Oppenheimer und Aron[17]) nur langsam

[1]) A. Michel, Würzburger Phys.-med. Ges., N. F. 29, 117 (1895). — [2]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 495 (1903). — [3]) Middeldorf, Würzburger Phys.-med. Ges., N. F. 31 (1897). — [4]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 16 (1898). — [5]) K. V. Starke, Malys Jahresbericht 11, 17 (1881). — [6]) K. A. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 207 (1901). — [7]) F. Blum, ibid. 28, 288 (1899). — [8]) D. Kurajeff, ibid. 26, 462 (1899). — [9]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. r. de Belgique, 2. sér., 64, 7 (1877); Ann. de Soc. d. médécine de Gent 1877 (Separatabdruck). — [10]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 445 (1885). — [11]) L. Frédéricq, Arch. de Biolog. I, 457 (1880). — [12]) A. Gürber, Sitzungsber. der Würzburger Phys.-med. Ges. 29, 139 (1895). — [13]) W. Erb, Zeitschr. f. Biolog. 41, 309 (1901). — [14]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 231 (1898). — [15]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. 1, 259 (1901). — [16]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 258 (1898). — [17]) C. Oppenheimer und H. Aron, Hofmeisters Beitr. 4, 279 (1903).

und oft unvollständig, zum Teil vermutlich wegen seines Gehaltes an Antitrypsin. Nach Starke[1]) wird es, im Unterschied von anderen Albuminen, durch Alkohol und Äther nur langsam denaturiert; ebenso fand Johannsson[2]) eine bemerkenswerte Resistenz des Serumalbumins gegen die Spaltung durch verdünnte Säuren; selbst 2 prozentige Salzsäure griff es bei Zimmertemperatur erst in 24 Stunden, 0,25 prozentige Salzsäure und 2 prozentige Essigsäure gar nicht an.

## 2. Das Eieralbumin.

Das Eieralbumin bildet den Hauptbestandteil der konzentrierten Eiweißlösung, die als Eiereiweiß, Eierweiß, Hühnereiweiß oder Eierklar bezeichnet wird und das Weiße der Hühnereier bildet. Sie enthält außer dem Eieralbumin noch ein Globulin und ein Mucoid, von denen das letztere erst vor kurzem von Mörner[3]) und Zanetti[4]) genauer erforscht und von dem Eieralbumin getrennt wurde. Alle älteren und viele neueren Untersuchungen beziehen sich daher nicht auf das reine Eieralbumin, sondern auf sein Gemenge mit dem einen oder anderen dieser Eiweißkörper[5]). Das Eieralbumin ist wegen seiner leichten Zugänglichkeit der häufigst untersuchte Eiweißkörper.

Das Eieralbumin wurde als erstes der Albumine von Hofmeister[6]) aus halbgesättigter Ammonsulfatlösung kristallinisch erhalten. Die Darstellung erfolgt jetzt allgemein nach der Modifikation von Hopkins und Pinkus[7]) unter Zusatz von Essigsäure. Statt der Essigsäure kann man nach Schulz[8]) und Hopkins[9]) ebensogut Schwefelsäure, Salzsäure oder eine andere Säure nehmen.

Die Analysenwerte sind folgende:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53,28 | 7,26 | 15,0 | 1,18 | 23,28 | Hofmeister[10]) |
| 52,26 | 7,4 | 15,19 | 1,23 | 23,92 | Schulz[11]) |
| 52,07 | 6,95 | 15,11 | 1,614 | 24,26 | Bondzynsky u. Zoja[12]) |
| 52,44 | 7,26 | 15,58 | 1,7 | 23,02 | |
| 52,75 | 7,12 | 15,43 | 1,57 | 23,13 | Hopkins[9]) |
| 52,75 | 7,10 | 15,51 | 1,62 | 22,90 | Osborne u. Campbell[13]) |
| 52,46 | 7,19 | 15,29 | 1,34 | 23,72 | Langstein[5]) |

[1]) K. V. Starke, Malys Jahresber. **11**, 17 (1881). — [2]) J. E. Johannsson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 310 (1885). — [3]) C. T. Mörner, ibid. **18**, 525 (1893). — [4]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. **12** (1897) [zit. nach Malys Jahresber. **27**, 31 (1897)]. — [5]) L. Langstein, Über die gerinnbaren Stoffe des Eierklars, Hofmeisters Beitr. **1**, 83 (1901). (Daselbst ältere Literatur und viele Analysen.) — [6]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 163 (1889). — [7]) F. G. Hopkins u. G. Pinkus, Journ. of Phys. **23**, 130 (1898). — [8]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899).

Die Analysen zeigen also regellose Abweichungen, die besonders im Schwefelgehalt die Fehlergrenzen weit übersteigen. Bondzynsky und Zoja[1]) führen sie auf die Existenz mehrerer kristallinischer Albumine zurück, während Hofmeister[2]), Hopkins[3]), Osborne und Campbell[4]) der Ansicht sind, daß neben dem kristallinischen noch ein zweites, nicht kristallisierendes Albumin im Eiereiweiß vorkommt, das Osborne und Campbell und Langstein[5]) Konalbumin nennen, und das nach ihren Analysen sich durch einen höheren Stickstoff- und Schwefelgehalt auszeichnet, und dadurch den älteren nicht kristallisierten Präparaten Hammarstens[6]) näher steht. Da das ebenfalls von dem Ovalbumin nur schwer zu trennende Mucoid noch mehr Schwefel, dagegen weniger Kohlenstoff und Stickstoff enthält, so könnte die Beimengung dieser Körper starke Differenzen verursachen. Schulz und Zsigmondy[7]) haben mittels der Goldzahl (S. 143) gezeigt, daß das Eieralbumin nur äußerst schwer, unter Umständen noch nicht nach sechsmaligem Umkristallisieren von kolloidalen Beimengungen befreit werden kann, und sie fanden neben dem Mucoid einen „verunreinigenden Körper", der vielleicht gar kein Eiweiß ist, also eine ganz andere Zusammensetzung haben kann, und der gerade dem kristallisierenden Ovalbumin hartnäckig anhaftet. Unter diesen Umständen erklären sich die analytischen Differenzen leicht durch derartige Verunreinigungen, und es liegt kein zwingender Grund vor, eine Vielheit von Albuminen anzunehmen. Nach Spiro[8]) ist die Ausfällung und Kristallisation von Eiweißkörpern durch Ammonsulfat nie vollständig, so daß auch der nach der Kristallisation verbleibende Rest, das Konalbumin, kein eigener Körper zu sein braucht.

Die Fällungsgrenzen des reinen Eieralbumins durch Ammonsulfat sind nach Langstein[5]) 6,2 und 6,8, die Grenzen also sehr eng, was natürlich für die Einheitlichkeit spricht. Durch Chlornatrium wird es bei saurer Reaktion, nach Hopkins[3]) aber nur bei wirklich vollständiger Sättigung gefällt. Die Koagulationstemperatur bestimmte

---

— [9]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [10]) F. Hofmeister, Zeitschrift für physiolog. Chemie **16**, 187 (1891); **24**, 159 (1897); F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [11]) Derselbe, ibid. **29**, 86 (1899). — [12]) St. Bondzynsky u. L. Zoja, ibid. **19**, 1 (1893). — [13]) T. B. Osborne and F. G. Campbell, Journ. Americ. Chem. Soc. **21**, 477 (1899); **22**, 422 (1900).

[1]) St. Bondzynsky u. L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 1 (1893). — [2]) F. Hofmeister, ibid. **16**, 187 (1891); **24**, 159 (1897); F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [3]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [4]) T. B. Osborne and F. G. Campbell, Journ. Americ. Chem. Soc. **21**, 477 (1899); **22**, 422 (1900). — [5]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. **1**, 83 (1901). — [6]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 273 (1885); K. V. Starke, Malys Jahresber. **11**, 17 (1881). — [7]) F. N. Schulz und R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902). — [8]) K. Spiro, ibid. **4**, 390 (1903).

Starke[1]) zu 56°, andere Autoren zum Teil höher. Hopkins[2]) fand:

$$\alpha_D = -30{,}70.$$

Die Spaltungsprodukte s. S. 42, Nr. 5. Von besonderer Wichtigkeit ist sein hoher Gehalt an Glukosamin, der nach langer Diskussion von Müller und Seemann[3]) und Langstein[4]) sichergestellt worden ist. Langstein fand mindestens 10 bis 11 Proz., Hofmeister[5]) schätzt ihn auf 15 Proz. Nach Steudel[6]) ist das Glukosamin hier ebenso wie in den Mucinen in einem höheren Komplex enthalten. Von dem Schwefel ist nach Mörner[7]) nur der kleinere Teil Cystin; daneben tritt ein flüchtiger Körper, vielleicht Äthylsulfid, auf.

Das Jodeieralbumin enthält nach Hofmeister[5]) etwa 9 Proz. Jod. Blum und Vaubel[8]) und Hopkins[9]) haben keine reinen Präparate verwendet, sondern das Gemenge des Hühnereiweiß, dessen Jodbindungsvermögen erheblich niedriger liegt als das des reinen Albumins. Das Salzsäurebindungsvermögen bestimmte Erb[10]) im Maximum zu 0,234 g pro 1 g; das des Eiereiweiß haben Sjöqvist[11]) und Bugarszky und Liebermann[12]) bestimmt. Sehr oft ist das Verhalten des Eiereiweiß bei der Koagulierung untersucht worden. Die S. 134 erwähnten Versuche Paulis beziehen sich darauf, das S. 137 erwähnte „asehefreie Eiweiß“ ist denaturiertes Eiereiweiß. Wenn man Hühnereier zwei bis drei Tage in 10 prozentige Kalilauge legt, so erstarrt das Weiße beim Kochen nicht mehr in der bekannten Form, sondern wird nach Tarchanoff[13]) und Zoth[14]) zu einer glashellen, durchsichtigen Gallerte, weil die Salze sich vermindern, das Alkali zugenommen hat. Durch Alkohol und Äther wird das Eieralbumin nach Starke[1]) viel schneller denaturiert als das Serumalbumin. — Die Pepsinspaltung haben Umber[15]) und Langstein[16]) untersucht. — In die Blutbahn eingeführt, verhält sich Eiereiweiß wie ein anderes körperfremdes Eiweiß. Bemerkenswert ist, daß es bei reichlichem Genusse unverdaut resorbiert

---

[1]) K. V. Starke, Malys Jahresber. **11**, 17 (1881). — [2]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [3]) F. Müller u. J. Seemann, Deutsche medizin. Wochenschrift 1899, S. 209; J. Seemann, Medizin. Dissertation, Marburg 1898; F. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [4]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [5]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 158 (1897). — [6]) H. Steudel, ibid. **34**, 353 (1901). — [7]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [8]) F. Blum und W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem., N. F. **57**, 365 (1898); F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1893). — [9]) F. G. Hopkins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1860 (1897); Derselbe u. S. N. Pinkus, ibid. **31**, II, 1311 (1898). — [10]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [11]) J. Sjöqvist, Über Salzsäure, Skandin. Arch. f. Physiol. **5**, 276 (1894). — [12]) St. Bugarszky und L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [13]) J. Tarchanoff, ibid. **33**, 303 (1884); **39**, 476 u. 489 (1886). — [14]) O. Zoth, Wiener Akad. math.-nat. Kl. III, **100**, 140 (1891). — [15]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [16]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. **2**, 229 (1902).

werden kann und dann unter Schädigung der Nierenepithelien durch den Harn ausgeschieden wird[1]).

Im Weißen von Saatkräheneiern hat Worms[2]), in dem von Tauben Panormoff[3]) kristallisierte Albumine beschrieben; Schulz[4]) vermochte weder in Tauben- noch in Gänseeiern eine Kristallisation zu erzielen. Das Weiße der Eier der meisten Nesthocker, so der Krähe, Schwalbe, der Kibitze usw., erstarrt beim Kochen nach Lieberkühn[5]) und Tarchanoff[6]) glashell, also so wie Hühnereier, die durch Dialyse gegen Kalilauge ihrer Salze beraubt sind. Tarchanoff[6]) nennt dies Eiweiß Tataeiweiß.

### 3. Das Milchalbumin.

Das Milchalbumin ist ein konstanter Bestandteil aller Milcharten. Es ist aber gegenüber dem Kasein nur in geringer Menge vorhanden, und daher auch bei der Untersuchung häufig vernachlässigt worden. Ein reines Präparat hat erst Sebelien[7]) in Hammarstens Laboratorium untersucht und analysiert. Wichmann[8]) gelang es, nach Gürbers Methode das Milchalbumin zur Kristallisation zu bringen; die Kristalle gleichen denen der anderen Albumine. Über etwaige Beziehungen zum Serumalbumin gestatten die Angaben kein Urteil.

Andere Albumine sind nicht bekannt. Das von C. T. Mörner[9]) im Auge, von Kühne[10]) im Muskel gefundene Albumin entstammt Resten von Blut oder Lymphe[11]). In der Leber und der Schilddrüse vermochten Plósz[12]), Oswald[13]) u. a. kein Albumin zu finden. Das sog. Albumin aus Eigelb, aus dem Mayer und Neuberg Glukosamin darstellten, ist seiner Löslichkeit nach kein Albumin, sondern eher ein Vitellin (vgl. S. 201). Auch Infusorien [Sosnowski[14])] und Muscheln (Verfasser) enthalten kein Albumin. H. Buchner[15]) gibt an, im Preßsafte aus Bakterien ein „Albumin" erhalten zu haben; da er darunter aber nur ein natives Eiweiß, im Gegensatz zu den Proteiden, versteht, kann es ebensogut ein Globulin sein. Nur Palladin[16]) erwähnt den Befund eines pflanzlichen Albumins, ohne es näher zu charakterisieren.

---

[1]) Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1864, S. 596; M. Ascoli, Münchener medizinische Wochenschrift 1902, I, S. 398; 1903, I, S. 201. — [2]) W. W. Worms, Journ. d. russisch. phys.-chem. Ges. **33**, 448 (zit. Chem. Zentralbl. 1901, II, S. 1229). — [3]) A. Panormoff, Malys Jahresber. **27**, 4 (1897). — [4]) F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena, G. Fischer, 1901. — [5]) Lieberkühn, Arch. f. Anat., Phys. u. ration. Med. 1848, S. 323. — [6]) J. Tarchanoff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 368 (1883); **39**, 476 u. 485 (1886); C. T. Helbig, Arch. f. Hygiene **8**, 475. — [7]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 445 (1885), daselbst die ältere Literatur. — [8]) A. Wichmann, ibid. **27**, 575 (1899). — [9]) C. T. Mörner, ibid. **18**, 61 (1893). — [10]) W. Kühne, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1859, S. 748. — [11]) O. v. Fürth, Schmiedebergs Arch. **36**, 231 (1895). — [12]) P. Plósz, Pflügers Archiv **7**, 371 (1873). — [13]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899). — [14]) J. Sosnowski, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 267 (1899). — [15]) H. Buchner, Münchener medizin. Wochenschr. 1897, Nr. 12. — [16]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biolog. **31**, 191 (1894).

## 2. Die Globuline.

Die Globuline sind einfache, koagulierbare Eiweißkörper, die im Gegensatz zu den Albuminen in reinem Wasser und in verdünnten Säuren unlöslich, in verdünnten Alkalien und in Neutralsalzlösungen dagegen löslich sind. Sie werden daher aus ihren salzhaltigen Lösungen durch Verdünnen mit Wasser, vollständiger noch durch Fortdialysieren der Salze, ganz oder teilweise gefällt, sind aber dann in Salzlösungen wieder löslich. Ebenso werden sie durch Ansäuern ihrer Lösungen, auch schon durch anhaltendes Durchleiten von Kohlensäure, gefällt und sind dann in neutralen Lösungen ebenfalls wieder löslich. Indessen werden sie nach dem Fällen mit Säure oder durch Dialyse sehr bald, viel rascher als die Albumine, unlöslich, d. h. denaturiert und sind nur frisch gefällt wieder vollständig aufzulösen.

Nach Osborne[1]) wird dies Unlöslichwerden durch die Wasserstoffionen des Wassers bewirkt und erfolgt daher bei Gegenwart von Kohlensäure oder kleinen Mengen einer anderen Säure schneller als in reinem Wasser. Osborne nennt dieses aus dem Globulin Edestin entstehende Produkt, das nach ihm auch ein anderes Säurebindungsvermögen besitzt, Edestan, und schlägt entsprechend gebildete Namen für andere Globuline vor.

Ihre Fällbarkeit durch Säuren und Löslichkeit in Alkalien beruht darauf, daß sie selbst Säuren sind, die auf Lackmus sauer reagieren und Kohlensäure ausfällen[2]). Doch dürfen sie deshalb nicht mit den Acidalbuminen zusammengeworfen werden[3]). Schwerer zu erklären ist ihre Löslichkeit in Neutralsalzlösungen. Die Ausfällung durch Verdünnung oder durch Verminderung der Konzentration spricht entschieden dafür, daß hierbei die hydrolytische Dissoziation eine Rolle spielt, und daß die Ionen des Salzes das Entscheidende sind, hat Pauli[4]) bewiesen. Er fand, daß Nichtelektrolyte, wie Zucker und Harnstoff, in keiner Konzentration das Globulin in Lösung halten können; er vermutet, daß das Globulin beide Ionen an verschiedener Stelle seines Moleküls anlagere. Dafür könnte der Befund von Stewart[5]) sprechen, daß die Globuline bei ihrer Ausfällung Salze mitreißen, dagegen die Angabe von Bugarszky und Liebermann[6]), wonach der Zusatz von Eiweiß die elektrische Leitfähigkeit einer Chlornatriumlösung nicht beeinflußt. — Hierher gehört auch die Beobachtung von Kutscher[7]), daß

---

[1]) T. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 225 (1901). — [2]) J. Starke, Zeitschr. f. Biol. **40**, 419 (1900). — [3]) Derselbe, ibid. **40**, 494 (1900); L. Moll, Hofmeisters Beitr. **4**, 563 (1903). — [4]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); vgl. auch W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 32 (1901). — [5]) G. N. Stewart, Journ. of Physiology **24**, 460 (1899). — [6]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [7]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 115 (1897).

Deuteroalbumosen in einer Lösung von globulinsaurem Natron eine Fällung bewirken. Auch durch Neutralsalze und geringe Mengen von kohlensaurem Natron wird globulinsaures Natron nach Hammarsten[1]) gefällt.

Die Globuline werden durch Magnesiumsulfat, teilweise auch durch Chlornatrium, bei vollständiger Sättigung der Lösung ausgesalzen; bei neutralem Ammonsulfat liegen die Grenzen für Serumglobulin bei 2,9 und 4,6, für die anderen Globuline ganz ähnlich; jedenfalls werden sie alle durch Halbsättigung ihrer Lösungen mit Ammonsulfat vollständig gefällt und stehen so in der Mitte zwischen den schwerer aussalzbaren Albuminen und dem Fibrinogen, Kasein usw., die noch leichter ausgesalzen werden[2]).

Die Darstellung der Globuline erfolgt so, daß man die globulinhaltige Flüssigkeit, z. B. das Serum, nach Hammarsten mit neutralem Magnesiumsulfat sättigt, oder bequemer nach Hofmeister[2]) mit dem gleichen Volum kaltgesättigter neutraler Ammonsulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst — falls die anhaftenden Salze nicht genügen sollten, unter Zusatz von etwas Chlornatrium — dann entweder sehr stark mit destilliertem Wasser verdünnt oder besser die Salze durch Dialyse entfernt, und endlich das Globulin durch sehr verdünnte Essigsäure vorsichtig gefällt. Die Ausbeute ist aber bei der Fällung durch Dialyse und Ansäuern schlecht, und, falls es nicht auf Salzfreiheit ankommt, ist es zweckmäßiger, das Globulin nur durch wiederholtes Aussalzen darzustellen. — Bei dem Arbeiten mit Globulin müssen alle Manipulationen sehr rasch vorgenommen werden, da das nicht gelöste Globulin schnell unlöslich wird. — Der Nachweis der Globuline beruht darauf, daß sie phosphorfreie, koagulierbare Eiweiße sind, die durch Verdünnen und Ansäuern gefällt werden, sowie auf ihren Fällungsgrenzen gegen Ammonsulfat.

Genauer bekannt sind das Serum-, Milch- und Eierglobulin, die vielleicht identisch sind, und eine Reihe von Zellglobulinen. Fibrinogen, Myosin und einige verwandte Körper stehen zwar durch ihre sauren Eigenschaften und ihre Löslichkeitsverhältnisse den Globulinen nahe, müssen aber als besondere Gruppe beschrieben werden, und ebenso sind hier die Pflanzeneiweiße, die zum Teil echte Globuline sind, für sich behandelt.

## 1. Das Serumglobulin.

Nachdem Panum[3]) die Existenz eines durch Verdünnen oder Ansäuern fällbaren Eiweißkörpers im Serum gezeigt und Weyl[4])

---

[1]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **18**, 38 (1880); Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884). — [2]) G. Kauder, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **20**, 411 (1886); J. Pohl, ibid. **20**, 426 (1886). — [3]) P. Panum, Virchows Arch. **4**, 419 (1851). — [4]) Th. Weyl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 635 (1876); Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877).

diesen als einheitlichen Körper erkannt und mit dem Namen Serumglobulin belegt hatte, wurde er später insbesondere durch Hammarsten[1]) untersucht. Die älteren Angaben von Alexander Schmidt[2]), der eine Beziehung zur Gerinnung gefunden zu haben glaubte, und an die noch der Name Paraglobulin erinnert, bestehen nicht mehr zu Recht.

Das Serumglobulin bildet einen Teil der Eiweißkörper des Blutserums, und zwar nach Meyer[3]), Krieger[4]) und Joachim[5]) bei verschiedenen Tierspezies und bei einzelnen Tieren der gleichen Art in verschiedenem Anteil, ohne daß sich bisher Gesetzmäßigkeiten ergeben haben. Doch fanden Ludwig und Salvioli[6]), daß in der Lymphe das Verhältnis des Albumins zum Globulin dasselbe ist wie im Blut. Ferner geht das Globulin bei Nierenkrankheiten in den Harn[7]), in die Transsudate, z. B. ins Fruchtwasser[8]), und in die Lymphe über.

Es ist nicht kristallinisch bekannt.

Folgende Analysen liegen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz | |
|---|---|---|---|---|---|
| 52,71 | 7,01 | 15,85 | 1,11 | 23,32 | Hammarsten[9]) |
| — | — | 15,83 | — | — | Hausmann[10]) |
| — | — | 15,82 | — | — | Blum[11]) |
| — | — | — | 1,38 | — | Schulz[12]) |
| — | — | — | 0,97 | — | Mörner[13]) |

Die Koagulationstemperatur wurde von allen Forschern[1])[14]) übereinstimmend gefunden. Sie beträgt 75° und ist vom Salzgehalte wesentlich unabhängig. — Nach Frédéricq[14]) ist

$$\alpha_D = -47{,}8.$$

Die Spaltungsprodukte sind S. 42, Nr. 3 genannt. Hervorzuheben

---

[1]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413; **18**, 38 (1878); Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884); Derselbe, Ergebnisse der Physiologie von Asher-Spiro, **1**, I, 330 (1902). — [2]) Alexander Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892 (Zusammenfassung). — [3]) G. Meyer, Med. Dissert., Würzburg 1896. — [4]) H. Krieger, Dissert., Straßburg 1899. — [5]) J. Joachim, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 21. — [6]) G. Salvioli, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 269. — [7]) J. Pohl, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **20**, 426 (1886). — [8]) Th. Weyl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876, S. 543. — [9]) O. Hammarsten, Über das Fibrinogen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880). — [10]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 95 (1899). — [11]) F. Blum, ibid. **28**, 288 (1899). — [12]) F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [13]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [14]) L. Frédéricq, Ann. de la Soc. de Méd. de Gent 1877; Th. Weyl, l. c.

ist der hohe Gehalt an Glykokoll, also eines Charakteristikums der Antigruppe. In Beziehung dazu steht seine Schwerspaltbarkeit durch Fermente, die Umber[1]), E. Fischer und Abderhalden[2]) und Oppenheimer und Aron[3]) gefunden haben, und die nach Oppenheimer und Aron nur zum Teil auf einem Gehalt an Antiferment beruht. Der Schwefel ist nach Mörner[4]) ausschließlich als Cystin vorhanden. Langstein[5]) hat im Globulin Dextrose und außerdem noch andere Kohlehydrate gefunden. Doch ist die Möglichkeit nicht abzuweisen, daß es sich bei dem amorphen Körper um Beimengungen aus dem Serum handelt. — Das Jodserumglobulin enthält nach Blum[6]) 8,45 bis 8,99 Proz. Jod. Die Pepsinverdauung hat Umber[1]) untersucht; die Albumosen der Antigruppe sind besonders reichlich vorhanden. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die allgemeinen der Globuline, die meist am Serumglobulin studiert sind.

Bei der Darstellung des Serumglobulins ist das Serum zunächst von den Fibrinogenresten zu befreien, am besten durch Zusatz von 43 ccm Ammonsulfatlösung zu 100 ccm Serum.

Viel diskutiert ist die Frage nach der Einheitlichkeit des Serumglobulins. Durch Verdünnen einer Lösung mit Wasser, durch die Dialyse, durch Ansäuern wird das Serumglobulin unvollständig gefällt. Wie Hammarsten[7]) aber gezeigt hat, ist sowohl der gefällte wie der nicht gefällte Teil dann wieder teilweise fällbar, und es ist daher nicht angängig, wie es Marcus[8]) und Freund und Joachim[9]) getan haben, aus diesen Beobachtungen auf die Existenz zweier verschiedener Globuline im Serum zu schließen.

Fuld und Spiro[10]) und Porges und Spiro[11]) haben versucht, durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammonsulfat oder mit Kaliumacetat zum Ziele zu gelangen. Sie erhielten ein „Euglobulin“ mit den Fällungsgrenzen für Ammonsulfat 2,8 und 3,3 und ein Pseudoglobulin mit den Grenzen 3,4 und 4,6; Halbsättigung durch Kaliumacetat ergab eine Grenze, die mit der Ammonsulfatgrenze nicht zusammenfiel. Rostoski[12]) vermochte die Fraktionierung noch weiter zu treiben. In der Tat fanden Porges und Spiro erhebliche Differenzen in der Zusammensetzung ihrer Fraktionen, und es ergab sich außerdem, daß bestimmte Fermente, Antifermente und Antitoxine usw. konstant nur

---

[1]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [2]) E. Fischer und E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [3]) C. Oppenheimer und H. Aron, Hofmeisters Beiträge **4**, 279 (1903). — [4]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [5]) L. Langstein, Wien. Akad. Math.-nat. Kl. **112**, IIb, Mai 1903. — [6]) F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1899). — [7]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **18**, 38 (1880); Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884). — [8]) E. Marcus, ibid. **28**, 559 (1899). — [9]) E. Freund u. J. Joachim, ibid. **36**, 407 (1902). — [10]) E. Fuld u. K. Spiro, ibid. **31**, 132 (1900). — [11]) O. Porges u. K. Spiro, Hofmeisters Beiträge **3**, 277 (1902) (daselbst die Literatur). — [12]) Rostoski, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 740.

in einer der Fraktionen enthalten sind [1]). Inwieweit die Unterschiede aber durch Beimengungen fremder Stoffe bedingt sind, und wieviel Serumglobuline man daher annehmen muß, ist zurzeit nicht zu entscheiden [2]). Vgl. auch S. 147.

## 2. Zellglobuline.

Globulinartige Körper sind aus vielen Organen gewonnen worden, so von Kühne [3]) aus dem Muskelplasma, von Gottwald [4]) und Lönnberg [5]) aus der Niere, von Plósz [6]) und Halliburton [7]) aus der Leber, von Laptschinsky [8]) aus der Linse des Auges, von Halliburton [9]) und Lilienfeld [10]) reichlich aus den Leukocyten, von Halliburton aus dem Zentralnervensystem [11]) und den roten Blutkörperchen [12]), vom Verfasser aus Pankreas usw. Ein Teil dieser Körper hat die Koagulationstemperatur des Serumglobulins, und der Verdacht ist nicht ausgeschlossen, daß es sich dabei um echtes Serumglobulin aus nicht genügend entferntem Blut oder der Lymphe handelt, wie denn v. Fürth [13]) im gründlich ausgespülten Muskel kein solches Globulin mehr fand.

Anderseits fand Halliburton [7]) in vielen Organen „Zellglobuline $\alpha$“ mit Koagulationstemperaturen von 48 und 52°, die durch Magnesiumsulfat und Chlornatrium schon vor der vollen Sättigung gefällt wurden. Es handelt sich vielleicht um Körper, die zur Gruppe des Myosins gehören. Weitere chemische Eigenschaften dieser Körper sind unbekannt.

Nur eines von diesen Zellglobulinen ist genauer untersucht; es ist das von Oswald [14]) aus der Schilddrüse extrahierte Thyreoglobulin. Es hat die gleichen Fällungsgrenzen für Ammonsulfat wie das Serumglobulin, wird aber durch Säuren vollständig gefällt. Bemerkenswert ist sein Jodgehalt. Das des Menschen hat die prozentische Zusammensetzung:

C 51,85, H 6,88, N 15,49, S 1.87, J 0,34, O 23.57.

---

[1]) Fuld u. Spiro, Marcus, l. c.; K. Spiro, Hofmeisters Beiträge 1, 78 (1901); K. Gläßner, ibid. 4, 79 (1903); N. Asakawa, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 45, 93 (1903). — [2]) O. Hammarsten, Ergebnisse der Physiologie von Asher-Spiro, I, 1, 330 (1902). — [3]) W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, Leipzig 1864. — [4]) E. Gottwald, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 437 (1880). — [5]) J. Lönnberg, Skandinav. Arch. f. Physiol. 3, 1 (1890). — [6]) P. Plósz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 7, 371 (1873). — [7]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 13, 806 (1892). — [8]) M. Laptschinsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 13, 631 (1876). — [9]). W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 9, 229 (1880). — [10]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 473 (1893). — [11]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol 15, 90 (1894). — [12]) Derselbe and W. M. Friend, ibid. 10, 532 (1889). — [13]) O. v. Fürth, Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 36, 231 (1895). — [14]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 14 (1899); 32, 121 (1901).

Die Zusammensetzung bei anderen Tieren ist nahezu die gleiche. Seine Koagulationstemperatur beträgt 65°.

Es ist kein Salz, sondern ein Jodeiweiß. An ihm haftet die spezifische physiologische und pharmakologische Wirksamkeit der Schilddrüse, und es bildet den Hauptbestandteil des Kolloids, ist daher bei Kolloidkröpfen außerordentlich vermehrt. Der Jodgehalt schwankt nach dem Lebensalter und auch sonst bedeutend; er scheint für die Funktion von Wichtigkeit zu sein.

### 3. Kristallin.

Der mit diesem Namen von Berzelius belegte Eiweißkörper der Kristalllinse des Auges wurde von Laptschinsky[1]) als aus Globulin bzw. Vitellin und Albumin zusammengesetzt angesehen und später von Mörner[2]) genauer untersucht. Mörner unterscheidet

1. Das $\alpha$-Kristallin. Es hat die gleichen Reaktionen wie das Serumglobulin; nur wird es durch Clornatrium nicht, durch Ammonsulfat erst bei höherer Konzentration vollständig gefällt, auch ist es in Wasser anscheinend löslicher und wird daher durch Verdünnen nicht gefällt. Die Schwefelbleireaktion scheint ihm zu fehlen.

$$\alpha_D = -46{,}9,$$

Koagulationstemperatur = 72°.

Es findet sich hauptsächlich in den äußeren Schichten der Linse.

2. Das $\beta$-Kristallin. Es ist durch Essigsäure und Kohlensäure nur schwer fällbar, gibt sonst die gewöhnlichen Globulinreaktionen. Mörner bestimmte

$$\alpha_D = -43{,}3.$$

Koagulationstemperatur = 63°.

Es findet sich hauptsächlich in den inneren, festeren Schichten der Linse. Beide hat Mörner analysiert.

### 4. Das Eierglobulin.

Das seit langem bekannte Globulin des Eiereiweiß ist zuletzt von Langstein[3]) eingehend untersucht und analysiert worden.

Unter den Spaltungsprodukten fand er erhebliche Mengen von Glukosamin, dementsprechend einen starken Ausfall der Molischschen Reaktion. Auch alle anderen Farbenreaktionen waren positiv. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die des Serumglobulins, die Frage nach der Einheitlichkeit so unentschieden wie bei diesem. Umber[4])

---

[1]) M. Laptschinsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 13, 631 (1876). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 61 (1893). — [3]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. 1, 83 (1901). — [4]) F. Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 28.

erhielt das Eierglobulin einmal, aber nur zufällig, in Kristallen. Viele Versuche über die Einwirkung von Salzen auf Eiweißkörper beziehen sich auf dies Globulin, da sie an ungereinigtem Eiereiweiß angestellt sind und das Globulin oft leichter ausfällt als das Albumin[1]).

### 5. Das Milchglobulin.

Es wurde von Sebelien[2]) in der Milch entdeckt, später auch von Hewlett[3]) gefunden; die Milch enthält aber nur wenige Milligramm im Liter. Seine Fällungsverhältnisse sind die des Serumglobulins, ebenso die Koagulationstemperatur von 75°. Im Kolostrum ist das Globulin viel reichlicher als in der Milch enthalten[4]).

### 6. Kristallinisches Globulin aus Harn.

Noël Paton[5]) hat einmal im Harn eines an einer unbekannten Krankheit leidenden Mannes eine große Menge kristallisierenden Globulins neben gewöhnlichem Albumin gefunden. Huppert[6]) hat später behauptet, es handle sich nicht um ein Globulin, sondern um Heteroalbumose bzw. Heteroglobulose. Die Natur dieses Körpers steht daher noch nicht fest.

Der Körper kristallisierte aus dem relativ sehr salzarmen, stark sauren Urin beim Stehen nach einigen Stunden, oft auch erst nach Wochen, in breiten Nadeln, die dem rhombischen System angehörten.

Die Analyse ergab:

C 51,89, H 6,88, N 16,06, S 1,26, O 23,93.

Die Koagulationstemperatur betrug 58 bis 59°, die Koagulation war aber nicht recht vollständig. Die Reaktionen waren die gewöhnlichen der Globuline, nur wurde es schon durch Kochsalz vollständig ausgesalzen.

### 7. Das Harneiweiß von Bence-Jones.

Wahrscheinlich identisch mit dem vorigen ist ein Körper, der früher für eine Albumose gehalten wurde, nach den neuesten Angaben aber ein natives Eiweiß ist.

Bence-Jones[7]) beobachtete 1848 zuerst die Ausscheidung des

---

[1]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); Hofmeisters Beitr. **3**, 225 (1902); F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 775 (1903). — [2]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 445 (1885); Derselbe, Journ. of Physiology **12**, 95 (1891). — [3]) Hewlett, ibid. **13**, 798 (1892). — [4]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 135 (1888). — [5]) Noël Paton, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh 1891/92, p. 102. — [6]) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 500 (1896). — [7]) Bence-Jones, Philosophical Transact. 1848, I.

Körpers, dann wurde er 1869 von Kühne[1]) wieder gefunden und beschrieben. Spätere Beobachtungen stammen von Matthes[2]), Ellinger[3]) (bei Ellinger findet sich eine vollständige Literaturzusammenstellung), Magnus-Levy[4]), Jochmann und Schumm[5]) und Grutterinck und de Graaff[6]). Es handelt sich in allen genügend beobachteten Fällen um eine multiple Sarkomatose des Knochenmarkes, nur bei Jochmann und Schumm um eine wirkliche Osteomalacie. Von den Patienten wurde entweder während der ganzen Krankheit oder zeitweise der Körper in reichlichen, zum Teil großen Mengen im Harn ausgeschieden.

Ellinger hat den Körper vielleicht, wenn auch in sehr geringer Menge, auch aus dem erkrankten Knochenmark darzustellen vermocht. Sonst ist über seine Entstehung nichts bekannt.

Die genaueste Beschreibung stammt von Magnus-Levy; ihm und Grutterinck und de Graaff gelang es, den Bence-Jonesschen Körper in Kristallen zu erhalten. Vollständige Analysen liegen nicht vor, Ellinger fand 15,59, Magnus-Levy 15.57 Proz. Stickstoff. Von Spaltungsprodukten wurden von Spiro Leucin, Tyrosin, Glutaminsäure, dagegen kein Glykokoll, außerdem Ammoniak[4]) gefunden. Nach den Reaktionen ist außerdem Tryptophan, lockerer Schwefel und ein Kohlehydrat vorhanden. Phosphor fehlt.

Charakteristisch ist das Verhalten des Bence-Jonesschen Eiweiß beim Erhitzen. Es koaguliert bei 50 bis 58°, löst sich aber bei höherer Temperatur wieder auf, wenn reichlichere Mengen von Ammoniaksalzen oder Harnstoff vorhanden sind. Auch die Salpetersäure- und die Alkoholfällung lösen sich bei Gegenwart von Chlorammonium wieder auf; beim Abkühlen kehrt die Fällung wieder. Da der Harn nun stets Harnstoff und Chlorammonium enthält, ist dies im Harn und meist auch bei dem isolierten Körper der Fall, und dies eigentümliche Verhalten hat Kühne dazu bewogen, den Körper für eine der Heteroalbumose nahestehende Albumose zu erklären. Magnus-Levy hat demgegenüber gezeigt, daß der wirklich gereinigte Körper vollständig koaguliert, daß er durch Alkohol und andere Fällungsmittel denaturiert und durch stärkere Säure- oder Alkaliwirkung in Acidalbumin, bzw. Alkalialbuminat umgewandelt wird. Auch liefert er bei der Pepsinverdauung die gewöhnlichen Albumosen und Peptone, mit Ausnahme der Heteroalbumose. Er muß also ein genuines Eiweiß sein. Im übrigen zeigt der Körper die gewöhnlichen Fällungsreaktionen des Ei-

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biolog. 19, 209 (1883). — [2]) M. Matthes, Verhandl. d. 14. Kongresses f. inn. Medizin, Wiesbaden 1896, S. 476. — [3]) A. Ellinger, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 62, 255 (1899). — [4]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 200 (1900). — [5]) G. Jochmann u. O. Schumm, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1340. — [6]) A. Grutterinck u. C. J. de Graaff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 393 (1901).

weiß. Die Grenzen für Ammonsulfat sind 4 und 6, sie schwanken je nach der Reinheit etwas. Magnesiumsulfat salzt nicht aus, dagegen Chlornatrium bei neutraler und saurer Reaktion. Grutterinck und de Graaff konnten ihren Körper zur Kristallisation bringen, wenn sie die Lösung auf 10 Proz. Ammonsulfat brachten und dann mit Schwefelsäure versetzten. Das Ammonsulfat konnte durch Magnesium- oder Zinksulfat, Chlornatrium oder Chlorammonium, die Schwefel- durch Salzsäure ersetzt werden. In Alkohol von 66 Proz. ist der Körper unlöslich. Er ist außerordentlich leicht verdaulich, was mit dem Fehlen der Heteroalbumose und des Glykokolls in Beziehung steht.

## 3. Die Eiweißkörper der Pflanzensamen.

In den übrigen Teilen der Pflanzen treten die Eiweißkörper an Masse zurück und sind daher, abgesehen von vereinzelten Angaben von Bokorny[1]), chemisch kaum studiert worden. Um so mehr ist dies der Fall mit den Eiweißkörpern, die als Reservestoffe in den Samen der Kulturgewächse enthalten sind. Seit Liebig existieren eine große Reihe von Beschreibungen dieser leicht zugänglichen und praktisch wichtigen Körper. Besonders eingehend wurden sie dann in den 60er und 70er Jahren von Ritthausen[2]) untersucht, der auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse eine große Zahl von verschiedenen Eiweißkörpern aus den Getreidearten, Hülsenfrüchten, Lupinen usw. darstellte, benannte und analysierte. Da die von ihm angewandten Methoden keine Garantie dafür gewähren, daß er wirklich chemische Individuen in Händen gehabt hat, wurden die Ritthausenschen Untersuchungen lange Zeit wenig beachtet, gewannen indessen dadurch erneute Bedeutung, daß E. Schulze und Kossel[3]) gerade die Ritthausenschen Körper auf ihre Spaltungsprodukte untersucht haben.

Chemisch besser charakterisiert sind eine Reihe von Eiweißkörpern aus dem Hanf, der Paranuß, den Kürbis- und Ricinussamen, die dort in kristallinischer Form vorkommen[4]) und auch aus ihren Lösungen meistens in gut ausgebildeten Kristallen zu erhalten sind[5]). Bis zur Kristallisation der Albumine waren sie die einzigen kristallinisch be-

---

[1]) Th. Bokorny, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 48 (1900). — [2]) H. Ritthausen, Die Eiweißkörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen, Bonn 1872 (Zusammenfassung der Arbeiten von ihm und seinen Schülern, meist im Journ. f. prakt. Chem.; daselbst auch die ältere Literatur); Derselbe, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **15**, 269 (1877); **16**, 293 u. 301 (1878); **18**, 236 (1878); Journ. f. prakt. Chem. (2) **23**, 412 (1881); **24**, 221 u. 257 (1881); **25**, 130 (1882). — [3]) Tabelle S. 42 u. 43, Nr. 13 bis 24. — [4]) Hartig, Botanikerztg. **13**, 881 (1855); **14**, 257, 297 u. 313 (1856); Maschke, ibid. **17**, 409 u. 417 (1859). — [5]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. **131**, 97 (1881); O. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 205 (1877).

kannten Eiweißkörper, und das Edestin ist heute neben dem Oxyhämoglobin wohl das am reinsten darzustellende Eiweiß. In neuerer Zeit hat insbesondere Osborne diese Gruppe von Körpern eingehend untersucht.

Die meisten dieser Pflanzeneiweiße sind Globuline, d. h. saure Eiweißkörper, die sich nicht in reinem Wasser, aber in Salzlösungen lösen und durch Verdünnen und Ansäuern daraus gefällt werden; es sind die Phytoglobuline. Ein anderer Teil dagegen enthält nach Liebig[1]), Ritthausen, Palladin[2]) und Wiman[3]) Phosphor im Molekül, und nicht nur beigemengt, und verhält sich in seiner Löslichkeit wie die Nucleoalbumine, d. h. sie sind auch nicht in neutralen Salzlösungen, sondern nur in Alkalien löslich. Liebig nannte sie Pflanzenkasein; jetzt nennt man sie gewöhnlich mit Weyl[4]) Phytovitelline. Doch haben, zumal früher, hier sehr oft Verwechselungen mit denaturiertem Eiweiß, mit Alkalialbuminat, stattgefunden, das erst durch die Darstellung entstanden war[4]). Erschwert wird das Studium dieser Eiweißkörper in bezug auf ihre Löslichkeit wie auf ihren Phosphorgehalt durch den meist erheblichen Gehalt der Samen an Salzen, phosphorsaurem Kalium, Calcium oder Magnesium, oder pflanzensauren Alkalien, und die dadurch entstandene saure oder alkalische Reaktion, oder auch den Gehalt der Samen an Tannin, das bei saurer Reaktion Eiweiß fällt[5]). Teils hat man die Salze der Eiweiße statt der freien Eiweiße untersucht[6]), teils muß man mechanisch mitgefällte Asche nachträglich von den Analysenwerten abziehen. Es ist daher bei vielen der in Betracht kommenden Körper unmöglich, zu entscheiden, ob sie Globuline oder Vitelline sind, und die ganze, biologisch jedenfalls zusammengehörige Gruppe ist daher hier zusammengefaßt. Von dem sogenannten Pflanzenmyosin hat Palladin[6]) gezeigt, daß es lediglich das Kalksalz des Vitellins ist.

### 1. Gruppe des Edestins.

Weyl[4]), Schmiedeberg[7]), Drechsel[8]), Chittenden und Hartwell[9]) und Osborne[10]) haben in den Paranüssen (Bertholletia) einen Eiweißkörper gefunden, dessen Kalk- und Magnesiasalze in

---

[1]) J. v. Liebig, Liebigs Ann. **39**, 128 (1841). — [2]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biol. **31**, 191 (1895). — [3]) A. Wiman, Malys Jahresber. **27**, 21 (1897). — [4]) Th. Weyl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 635 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877). — [5]) H. Ritthausen, J. f. prakt. Chem. (2) **24**, 257 (1881). — [6]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biol. **31**, 191 (1897); T. B. Osborne, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **21**, 486 (1899). — [7]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. **131**, 97 (1881); O. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 205 (1877). — [8]) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **19**, 331 (1879). — [9]) R. H. Chittenden and J. A. Hartwell, Journ. of Physiol. **11**, 434 (1890). — [10]) T. B. Osborne, Americ. Chem. Journ. **14**, Nr. 8 (1893).

schön ausgebildeten Oktaedern kristallisieren. Grübler[1]) und Ritthausen[2]) fanden einen ganz ähnlichen in Kürbissamen. Später stellten Ritthausen[2]), Osborne[3]), Chittenden und Mendel[4]), Leipziger[5]) u. a. aus Hanfsamen einen Körper dar, der in Zusammensetzung und Eigenschaften völlig mit dem Globulin aus Paranüssen übereinstimmte, und den Osborne Edestin genannt hat. Seitdem hat Osborne derartiges Edestin noch aus den Samen von Ricinus[3]), Flachs[3]), Hafer[6]), Kürbis[3]), Mais[7]), mehreren Nußarten[8]), Sonnenblumen[9]), Linsen[10]), Weizen[11]), Baumwolle[12]) und Malz[13]) dargestellt. Es gilt dasselbe wie bei beispielsweise von den Serumeiweißen: die Körper aus den einzelnen Pflanzen zeigen gar keine oder kleine Abweichungen in der Zusammensetzung und den sonstigen Eigenschaften, und es läßt sich einstweilen noch keine Entscheidung darüber treffen, ob sie identisch sind oder nicht. Das am besten gekannte Edestin aus Hanf ist oft analysiert worden:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|
| 50,92 | 6,91 | 18,71 | 0,82 | 22,64 | Ritthausen[2]) |
| 51,63 | 6,90 | 18,78 | 0,90 | 21,79 | Chittenden u. Mendel[4]) |
| 51,27 | 6,85 | 18,76 | 0,91 | 22,22 | Osborne[3]) |
| — | — | — | 0,88 | — | Osborne[14]) |
| 51,21 | 6,87 | 18,64 | 0,91 | 22,37 | Abderhalden[15]) |
| — | — | 18,53 | — | — | Hausmann[16]) |

Die spezifische Drehung beträgt nach Chittenden und Mendel[4]) — 43,48. Die Spaltungsprodukte s. Tabelle 43, Nr. 12. Die Aminosäuren sind sämtlich vorhanden; das Edestin ist nächst dem Globin und zwei Protaminen der vollständigst aufgelöste Eiweißkörper. Die Farbenreaktionen sind positiv bis auf die nach Molisch, die Erb[17]) und

[1]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. **131**, 97 (1881). — [2]) H. Ritthausen, ibid. (2) **23**, 412 (1881); (2) **25**, 130 (1882). — [3]) T. B. Osborne, Americ. Chem. Journ. **14**, Nr. 8 (1893). — [4]) R. H. Chittenden and L. B. Mendel, Journ. of Physiol. **17**, 48 (1894). — [5]) R. Leipziger, Pflügers Arch. f. d. ges. Pysiol. **78**, 402 (1899). — [6]) T. B. Osborne, Americ. Chem. Journ. **14**, 212 (1893). — [7]) Derselbe, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **19**, 525 (1897). — [8]) Derselbe und J. F. Harris, ibid. **25**, 848 (1903). — [9]) T. B. Osborne and G. F. Campbell, ibid. **19**, 487 (1897). — [10]) Derselbe, ibid. **20**, 362 (1892). — [11]) T. B. Osborne and C. G. Vorhees, Americ. Chem. Journ. **15**, Nr. 6 (1894); T. B. Osborne and C. G. Vorhees, Connecticut Agric. Exper. Station 1893, p. 175. — [12]) Dieselben, ibid. 1893, S. 211. — [13]) T. B. Osborne and G. F. Campbell, ibid. 1895, S. 239. — [14]) Derselbe, ibid. 1901, S. 443. — [15]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 499 (1903). — [16]) W. Hausmann, ibid. **29**, 136 (1900). — [17]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901).

Osborne[1]) vermißten. Die Fällungsreaktionen sind die der Globuline, ebenso nach Osborne[2]) die Aussalzungszahlen. Die salzsauren Salze sind von Erb[3]) und Osborne[4]), die Kalk- und Magnesiasalze von Schmiedeberg[5]), Drechsel[6]) und Grübler[7]) untersucht worden. Die Zusammensetzung und die Reaktionen der Edestine aus anderen Samen weichen nur unerheblich ab.

### 2. Gruppe des Pflanzenkaseins. Phytovitelline. Legumine. Konglutin.

Unter diesem Namen sei eine Anzahl von Körpern zusammengefaßt, die in Wasser und in Salzlösungen unlöslich, in verdünnten Alkalien leicht löslich sind und daraus durch Säuren gefällt werden. Nach Wiman[8]) enthält das Legumin aus Erbsen 0,35 Proz. Phosphor und liefert bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuclein, ist also ein Nucleoalbumin, womit die Schilderungen von Palladin[9]) und Vines[10]) für die Eiweiße der Lupinen und anderer Pflanzen gut übereinstimmen. Auch im Weizen fand Morishima[11]) einen phosphorhaltigen Eiweißkörper. Das Legumin gibt die Reaktion der Nucleoalbumine; es ist nur teilweise zu koagulieren, Alkohol denaturiert nur langsam. Schwefelsäure löst bei geringer Konzentration des Eiweiß im Überschuß oder beim Erwärmen wieder auf, die Biuretreaktion ist nicht violett, sondern rot. Wegen dieser Färbung, der Salpetersäurereaktion und der nur teilweisen Koagulierbarkeit sind diese Körper gelegentlich[12]) mit Albumosen zusammengeworfen worden, was aber offenbar unzutreffend ist. Das von Weyl[13]) beschriebene sogenannte Pflanzenmyosin, das bei 55 bis 60° koaguliert, ist nach Palladin[9]) das Kalksalz des Vitellins. Genauer untersucht sind folgende Phytovitelline:

a) Das Glutenkasein des Weizens. Es bildet den in Alkohol, Wasser und Salzlösungen unlöslichen Teil des Weizenklebers. Analysen liegen vor von Ritthausen[14]) und Osborne[15]); die Spaltungsprodukte s. S. 43, Nr. 17.

b) Pflanzenkasein aus den anderen Getreidearten. Auch

---

[1]) T. B. Osborne and J. F. Harris, Journ. Americ. Chem. Soc. **25**, 474 (1903). — [2]) Dieselben, ibid. **25**, 837 (1903). — [3]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [4]) T. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 225 u. 240 (1901). — [5]) O. Schmiedeberg, ibid. **1**, 205 (1887). — [6]) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **19**, 331 (1879). — [7]) G. Grübler, ibid. **131**, 97 (1881). — [8]) A. Wiman, Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 21 (1897). — [9]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biolog. **31**, 191 (1895). — [10]) S. H. Vines, Journ. of Physiol. **3**, 93 (1880). — [11]) K. Morishima, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**, 345 (1898). — [12]) S. H. Martin, Journ. of Physiol. **6**, 336 (1885). — [13]) T. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877). — [14]) H. Ritthausen, s. o. S. 174. — [15]) T. B. Osborne and C. G. Vorhees, Americ. Chem. Journ. **15**, 392 (1893).

im Roggen [1] [2]), Mais [1] [3]), Spelt [1]) und Gerste [1] [4]) sind derartige Körper vorhanden; sie bilden meist nahezu die Hälfte des Eiweiß.

c) Legumin aus den Hülsenfrüchten. Ritthausen [1]) hat im Hafer, im Buchweizen und vor allem in den verschiedenen Hülsenfrüchten, Erbsen, Wicken, Bohnen, Linsen usw., Eiweißkörper gefunden, die er Legumin nennt und deren Eigenschaften in der Folgezeit oft untersucht wurden. Analysen von Ritthausen; Spaltungsprodukte s. S. 44, Nr. 19; Beschreibung s. o.

Osborne, der eine große Zahl dieser Körper beschrieben hat [5]), rechnet die Legumine zu den Globulinen.

d) Konglutin. Mit diesem Namen bezeichnet Ritthausen die Eiweißkörper aus den Lupinen, Mandeln, Nüssen usw. Analysen liegen vor von Ritthausen und Osborne [6]). Spaltungsprodukte s. S. 44, Nr. 18. Die Eiweißkörper der Lupinen haben dadurch ein besonderes physiologisches Interesse gewonnen, daß die Versuche E. Schulzes [7]) über Keimung und den Stoffumsatz dabei zum größeren Teil an ihnen angestellt worden sind.

### 3. Die alkohollöslichen Eiweißkörper der Getreidearten.

Wie Ritthausen eingehend beschrieben hat, enthalten die Samen von Weizen, Roggen, Gerste, Mais und Hafer neben dem Pflanzenkasein noch Eiweißkörper, die in Wasser und Salzen unlöslich sind, sich dagegen leicht in verdünntem Alkohol lösen. Beim Weizen bilden diese Eiweißkörper zusammen mit dem unlöslichen Glutenkasein den sogenannten Kleber, eine zähe, leimartige Masse, deren Eigenschaften die Beschaffenheit des Teiges bestimmen. Wegen der Ähnlichkeit des Klebers mit geronnenem Fibrin haben Weyl und Bischoff [8]) geglaubt, in den Weizenkörnern ein Eiweiß annehmen zu müssen, das durch Fermenteinwirkung gerinnt. Doch haben Johannsen [9]) und Osborne [10]) ihre Gründe widerlegt. Bei den anderen Getreidearten ist die Kleberbildung weniger ausgesprochen oder fehlt. Die alkohollöslichen Weizenklebereiweiße, den Pflanzenleim der älteren Autoren, zerlegte Ritt-

---

[1]) H. Ritthausen, s. o. S. 174. — [2]) T. B. Osborne, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **17**, 429 (1895). — [3]) R. H. Chittenden and T. B. Osborne, Americ. Chem. Journ. **13**, Nr. 7, u. **14**, Nr. 1 (1892); T. B. Osborne, Journ. Americ. Chem. Soc. **19**, 525 (1897). — [4]) T. B. Osborne, ibid. **17**, 539 (1895). — [5]) Derselbe, ibid.: Vigna Catjang, **19**, 494; Phaseolus radiatus **19**, 509 (1897); Erbse **20**, 348; Wicke **20**, 406; Vicia Faba **20**, 393; Glycine hispida **20**, 419; Erbse, Linse, Bohne, Wicke **20**, 410 (1898); Phaseolus vulgaris, Connecticut Agric. Experiment. Station 1893, S. 186; Baumwolle, ibid. 1893, S. 211. — [6]) Derselbe, ibid. **19**, 454 (1897). — [7]) Vgl. S. 54. — [8]) T. Weyl u. Bischoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 1, 367 (1880). — [9]) W. Johannsen, Travaux du laboratoire de Carlsberg **2**, 199 (1888). — [10]) T. B. Osborne and C. S. Vorhees, Connecticut Agricult. Exper. Station, 1893, S. 175.

hausen auf Grund verschiedener Löslichkeit in Alkohol verschiedener Konzentration in drei Körper, Glutenfibrin, Gliadin und Mucedin; die letzteren beiden liefern nach Kutscher[1]), soweit bestimmt, nach Art und Menge gleiche Spaltungsprodukte und sind daher wahrscheinlich identisch; das Glutenfibrin weicht dagegen ab. Die Annahme Morishimas[2]), das Klebereiweiß sei ein einheitlicher Körper, ist falsch[3])[1]). Analysen liegen vor von Ritthausen und Osborne[4]). Die Spaltungsprodukte s. S. 43, Nr. 14 bis 16. Hervorzuheben ist das Fehlen des Lysins in den alkohollöslichen Eiweißen des Weizenklebers.

Im Mais findet sich das Zein, das sich durch seine Löslichkeit selbst in starkem Alkohol auszeichnet. In absolutem Alkohol ist es nach Osborne[5]) zwar unlöslich, aber in 96 proz. Alkohol löst es sich leicht und kann daraus nur durch Äther gefällt werden. Szumowski[6]) hat diese Löslichkeit, die es vor allen Eiweißkörpern. Proteiden und Albumosen auszeichnet, benutzt, um den Weg des Zeins durch den Körper zu verfolgen. Außerdem zeichnet sich das Zein nach Szumowski und Osborne dadurch aus, daß es bei Berührung mit Wasser leicht ganz unlöslich und dann auch für die Verdauungsfermente schwer angreifbar wird. Analysen bei Ritthausen und Chittenden und Osborne[7]). Spaltungsprodukte s. S. 43, Nr. 13. Auch dem Zein fehlt das Lysin.

## 4. Fibrinogen und Fibrin.

Das Fibrinogen und ebenso das Myosin und das Kasein haben die Eigenschaft, daß sie unter dem Einflusse eines Fermentes gerinnen, d. h. in den festen Aggregatzustand übergehen. Dieser geronnene Zustand ist ein Mittelding zwischen dem löslichen Zustande, in dem sich diese Eiweißkörper wie alle anderen nach dem Ausfällen mit Salzen befinden, und dem koagulierten, in den sie nach der Denaturierung übergehen. Sie sind in Wasser und Salzlösungen unlöslich geworden, aber sie können nachträglich noch durch die gewöhnlichen Mittel, Hitze, Alkohol, Formaldehyd[8]), denaturiert und damit fester koaguliert werden. Ramsden[9]) vergleicht die geronnenen Eiweißkörper mit den durch Schütteln gefällten, ebenfalls halb koagulierten; es ist das nicht zu-

[1]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 111 (1903). — [2]) K. Morishima, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**, 345 (1898). — [3]) A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [4]) T. B. Osborne, Weizen, Amer. Chem. Journ. **15**, Nr. 6 (1894); Connecticut Agric. Experim. St. 1893, S. 175; Roggen, Journ. Amer. Chem. Soc. **17**, 429 (1895); Gerste, ibid. **17**, 541 (1895). — [5]) T. B. Osborne, Journ. Amer. Chem. Soc. **19**, 525 (1897). — [6]) W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 198 (1902). — [7]) R. H. Chittenden and T. B. Osborne, Americ. Chem. Journ. 1892 (Sep.-Abdr.). — [8]) A. Benedicenti, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteilung 1897, S. 219. — [9]) W. Ramsden, ibid. 1894, S. 517.

treffend, da diese zunächst wieder löslich sind, und da bei dem Fibrinogen wenigstens, dem bestgekannten der Gruppe, das allmählich unlöslich gewordene Fibrinogen von dem eigentlichem Fibrin deutlich unterschieden werden kann [1]). Diese Eiweißkörper haben dreierlei Möglichkeiten, gefällt zu werden, die Fällung oder „précipitation", die Denaturierung oder „coagulation", die Gerinnung oder „caséification" [2]) (vgl. S. 142).

Das Fibrinogen ist im Blutplasma aller Wirbeltiere enthalten; es wird, sobald das Blut die Ader verläßt, unter pathologischen Verhältnissen schon im Gefäßsystem, durch das Fibrinferment in Fibrin verwandelt und bedingt dadurch die Gerinnung des Blutes. Die Blutflüssigkeit vor der Gerinnung nennt man Plasma, die nach der Gerinnung, die also kein Fibrinogen mehr enthält, Serum. Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes stammen von Denis [3]) und Alexander Schmidt [4]), der das Fibrinferment entdeckte. Die entscheidenden Aufklärungen gab Hammarsten [5]), indem er die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Gerinnung fand, zuerst das Fibrinogen rein darstellte, und zeigte, daß es der einzige Eiweißkörper ist, der mit der Gerinnung zu tun hat. Nach ihm hat besonders Arthus [6]) die Bedeutung der Kalksalze untersucht. Nach Hammarstens letzten Untersuchungen gerinnt das Fibrinogen, das im Blute vorgebildet ist, in reinem Zustande so gut wie im Blute zu Fibrin; dieser Prozeß wird durch ein Ferment hervorgerufen; dieses Ferment entsteht aus den zerfallenden körperlichen Elementen des Blutes. Aus den Leukocyten oder den roten Blutkörperchen geht aber nicht gleich das Ferment als solches hervor, sondern zunächst sein Zymogen, das dann im Plasma in das wirksame Ferment umgewandelt wird. Auf die weitere Gerinnungslehre, die Art der Umwandlung des Proferments in das Ferment kann hier nicht eingegangen werden [7]).

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896). — [2]) M. Arthus et C. Pagès, Arch. de Physiol. normale et pathologique 1890, Nr. 4, S. 739. — [3]) Denis, Mémoires sur le sang. Paris 1859. — [4]) Al. Schmidt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861, S. 682; E. Samson-Himmelstjerna, Dissert., Dorpat 1882; Al. Schmidt, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungsvorgängen, Dorpat 1876. Zusammengefaßt: Derselbe, Zur Blutlehre, Leipzig 1892, und Weitere Beiträge zur Blutlehre, Wiesbaden 1895. — [5]) O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Nova acta societ. scientiar. Upsaliensis. Ser. III, Vol. X, 1 (1875); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 211 (1876); **19**, 563 (1879); **22**, 431 (1880); **30**, 437 (1883); Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896); **28**, 98 (1899). — [6]) M. Arthus et C. Pagès, Arch. de Physiol. normale et pathologique 1890, S. 739; M. Arthus, ibid. 1894, S. 552; 1896, S. 47. Derselbe, Thèse 1890. Gute Literaturübersicht. Derselbe, Compt. rend. Soc. Biol. **53**, 962 u. 1024 (1901). Eine recht vollständige Literaturübersicht findet sich bei Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 89 (1894). — [7]) P. Morawitz, Hofmeisters Beitr. **4**, 381 (1903); Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 1 (1903); E. Fuld u. K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 171 (1904).

Eines hat Hammarsten unwiderleglich bewiesen, daß das einmal gebildete Fibrinferment das Fibrinogen auch bei Abwesenheit von Kalk in Fibrin umwandelt. Weder ist das Fibrin Fibrinogenkalk, noch hat überhaupt der Kalk etwas mit dem Fibrinogen oder Fibrin zu tun. Die geringen Mengen Kalk, die auch Hammarstens aus oxalathaltiger Lösung gefällte Präparate noch zeigten, 0,006 Proz., sind nicht spezifisch für das Fibrin, sondern entsprechen nur der Asche, die ja auch sonst die Eiweißkörper enthalten.

Das Fibrinferment hat die Eigenschaften der anderen Fermente: es ist in äußerst geringen Mengen wirksam. Hammarsten stellte eine höchst wirksame Lösung dar, die überhaupt nur 0,3 Prom. an festen Stoffen enthielt; es wird durch Erwärmen und beim längeren Liegen unter Alkohol zerstört; von einer Reindarstellung ist natürlich nicht die Rede. Fibrinferment oder jedenfalls Körper, die die Blutgerinnung hervorrufen oder wenigstens beschleunigen, und die selbst im zirkulierenden Blut Gerinnungen veranlassen, sind von Alexander Schmidt und Wooldridge[1]) in allen zellreichen Organen gefunden worden. Anderseits enthalten Blutegel, Krebsmuskeln und andere Körper Stoffe, die, ins Blut eingespritzt, die Blutgerinnung außerordentlich verzögern. Einen analog wirkenden Körper fanden Pick und Spiro[2]) in den Verdauungsorganen, das Peptozym. Da es in die Fermentextrakte dieser Organe übergeht, ist es auch in den Verdauungsalbumosen vorhanden, und auf diesem Peptozym beruht die gerinnungshemmende Wirkung der Albumosen, des Wittepeptons und anderer Peptonpräparate, die von Schmidt-Mülheim[3]) und Fano[4]) entdeckt und seitdem vielfach untersucht worden ist. Entsprechend wirken nach Thompson[5]) die Protamine. Gerinnungshemmend wirkt auch das Nucleohiston aus der Thymus nach Lilienfeld[6]), sowie andere Eiweißkörper und andere Stoffe aus allen möglichen Organen. — Von Interesse ist die Beobachtung Frédéricqs[7]), daß man im Plasma die drei Koagulationstemperaturen der drei Eiweiße, 56°, 67°, 75°, leicht feststellen kann, während im Serum zwischen 64 und 75° keine scharfen Grenzen zu erhalten sind. Sie beruht auf der Bildung des bei 64° gerinnenden Fibringlobulins aus dem Fibrinogen, sowie auf der Gegenwart von Zelleiweißen, die aus den zerfallenden Blutkörperchen stammen.

Frédéricq[7]) fand im Blutplasma 0,4299 Proz. Fibrinogen, Reye[8]) 0,3479; auch in der Lymphe und in pathologischen Transsudaten findet sich Fibrinogen.

---

[1]) L. C. Wooldridge, Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1886, S. 397. — [2]) E. P. Pick und K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 235 (1900). — [3]) A. Schmidt-Mülheim, Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1880, S. 33. — [4]) Fano, ibid. 1881, S. 277. — [5]) W. H. Thompson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 1 (1899). — [6]) L. Lilienfeld, ibid. **20**, 89 (1894). — [7]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877) (Sep.). — [8]) W. Reye, Dissertation Straßburg 1898.

Das Fibrinogen ist nicht kristallinisch bekannt [1]). Folgende Analysenzahlen liegen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|
| 52,93 | 6,9 | 16,66 | 1,25 | 22,26 | Hammarsten [2]) |
| — | — | 16,4 | — | — | Cramer [3]) |
| — | — | — | 1,13 | — | Mörner [4]) |

Die Koagulationstemperatur ist nach Frédéricq [5]) 56°. Die Spaltungsprodukte s. S. 43, Nr. 9. Der Schwefel ist nach Mörner [4]) nicht nur als Cystin vorhanden.

Salze und Halogenverbindungen sind nicht bekannt.

Das Fibrinogen zeigt die allgemeinen Eigenschaften der Globuline; es ist unlöslich in Wasser, löslich in Salzlösungen. Es ist in verdünnten Alkalien und kohlensauren Alkalien löslich, fällt aber beim Zusatz einer äußerst geringen Menge von Neutralsalz aus, um sich im Überschuß zu lösen [2]). Es ist durch Verdünnen mit Wasser, durch die Dialyse, durch Einleiten von Kohlensäure und durch Essigsäure fällbar. Doch ist die Fällung ebensowenig vollständig wie bei den Globulinen.

Die Aussalzungsgrenzen für Ammonsulfat liegen nach Reye [6]) bei 1,7 bis 1,9 und 2,5 bis 2,8, je nach der Konzentration. Da für Globulin die untere Grenze erst bei 2,7 bis 3,1 liegt, scheidet es Reye dadurch ab, daß er 100 Teile Plasma mit 40 Teilen Ammonsulfat versetzt. Magnesiumsulfat und Natriumchlorid [2]) salzen bereits vor der vollen Sättigung aus. Hammarstens Reindarstellungen beruhen auf der Fällung mit dem gleichen Volum einer gesättigten Kochsalzlösung, die ein sehr reines Präparat, wenn auch in schlechter Ausbeute, liefert. Zur Darstellung eignet sich am meisten Pferdeblut; doch kann auch anderes Blut, das durch Zusatz von 1 Prom. Natriumoxalat oder durch Fluornatrium ungerinnbar gemacht ist, verwendet werden. — Will man nur koaguliertes Fibrin untersuchen, so kann man es durch vorsichtiges Erwärmen von Blutplasma auf 56° rein erhalten. Der gewöhnliche Blutfaserstoff enthält immer Zellreste, Hämoglobin und vor allem Globulin; er muß mindestens außer mit Wasser noch gründlich mit Kochsalzlösung von 3 Proz. gewaschen werden, ist aber auch dann unrein.

Das ausgefällte Fibrinogen ist ein zäher, sehr elastischer, zusammenklebender Körper von der Konsistenz der bei der Blutgerinnung ge-

[1]) S. Dzierzgowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 65 (1899). — [2]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880). — [3]) C. D. Cramer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 74 (1897). — [4]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [5]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. r. d. Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877) (Sep.); Ann. de Soc. de Médecine de Gant, 1877 (Sep.). — [6]) W. Reye, Medizin. Dissertation, Straßburg 1898.

bildeten Gallerte. Es hat die Besonderheit, noch weit rascher als die anderen Globuline unlöslich zu werden, gleichgültig, ob es durch Verdünnen mit Wasser, durch Säure oder durch Aussalzen gefällt ist; am schnellsten geschieht dies, wie übrigens in gewisser Weise bei allen Eiweißen, in Gegenwart von Kalksalzen[1]). Dies unlöslich gewordene Fibrinogen hat nichts mit dem geronnenen Fibrin zu tun, sondern ist ein wirklich denaturierter Eiweißkörper[1]). Auf der Verwechslung dieses koagulierten Fibrinogens mit Fibrin, sowie auf der raschen Bildung unlöslichen Fibrinogenkalkes beruhen manche irrtümlichen Angaben[1]). Selbst in Lösung[1]) verändert es sich rasch und wird bei zu lange fortgesetzter Dialyse, noch ehe es ausfällt, ungerinnbar.

Durch die Einwirkung des Fibrinferments wird das Fibrinogen zu Fibrin. Worin dieser Vorgang besteht, ist nicht bekannt. Es bleibt aber dabei, ebenso übrigens auch bei der Koagulation des Fibrinogens durch Erwärmen auf 56° und bei der Fällung durch Essigsäure stets ein Eiweißkörper in Lösung, das sogenannte Fibringlobulin[2])[1]). Das Fibringlobulin hat die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline, die Ammonsulfatgrenzen des Fibrinogens und die Koagulationstemperatur 64°. Die prozentische Zusammensetzung von Fibrinogen, Fibrin und Fibringlobulin ist etwas verschieden[2]). Das Serum enthält immer Fibringlobulin.

Lilienfeld[3]), Frederikse[4]), Schmiedeberg[5]) und Heubner[6]) nehmen daher an, es bestände die Gerinnung in einer hydrolytischen Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibringlobulin, auch Hammarsten hielt diese Anschauung früher wenigstens für möglich. Neuerdings nimmt er im Gegenteil an[7]), das Fibrinogen werde durch das Ferment zwar vollständig in Fibrin umgewandelt, aber ein Teil des Fibrins fiele nicht aus, sondern bliebe in Lösung. Da sowohl das Fibrinogen bei der Darstellung, als das Fibrin bei der Gerinnung leicht andere Eiweiße mitreißen, ist eine Aufklärung dieser Verhältnisse sehr schwierig. Nach Hammarsten[7]) werden 77 bis 80 Proz. des Fibrinogens zu Fibrin, nach Heubner weniger.

Das Fibrin, der bekannte Faserstoff des Blutes, ist ein zäher, derb elastischer, gallertartiger Körper. Er ist äußerst voluminös, da er trotz seiner geringen Menge die ganze Blutmasse zum Erstarren bringt. Er wird durch Erhitzen, durch Alkohol, durch Formaldehyd[8]),

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896). — [2]) Derselbe, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880); **30**, 437 (1883); Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899); L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér. **64**, 7 (1877). — [3]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 89 (1894). — [4]) J. J. Frederikse, ibid. **19**, 143 (1894). — [5]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. **39**, 1 (1897). — [6]) W. Heubner, ibid. **49**, 229 (1903). — [7]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899). — [8]) A. Benedicenti, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 219.

durch lange Einwirkung von Salzen denaturiert, hat dann seine charakteristischen Eigenschaften verloren und verhält sich wie jeder andere koagulierte Eiweißkörper. Unkoaguliert ist er dagegen in Säuren[1]) und Alkalien, nach Limbourg[2]) und Spiro[3]) auch in Harnstoff noch einigermaßen löslich. Doch besteht diese Lösung wohl in der Bildung von Acidalbumin und Alkalialbuminat, und die Lösung in sehr verdünnten Säuren und Alkalien sowie in Salzen (Fermi, Limbourg) beruht darauf, daß das Fibrin durch proteolytische Fermente oder deren Zymogene, die durch Resorption ins Blut gelangt sind und sich auf dem Fibrin niedergeschlagen haben, verdaut wird. Auch enthält das Fibrin häufig erhebliche Mengen von Serumglobulin, das dann in Lösung geht. Dadurch erklären sich ältere Angaben über Globuline als erste Verdauungsprodukte des Fibrins.

Durch Pepsin und Trypsin wird das Fibrin äußerst leicht verdaut, und es ist schon S. 87 erwähnt, daß das Fibrin zu sehr vielen Verdauungsversuchen gedient hat. Das häufig untersuchte Witte-Pepton soll aus Fibrin dargestellt sein.

Aus dem Blute von Krebsen stellte Halliburton[4]) ein Fibrinogen dar, das sich bis auf seine Koagulationstemperatur von etwa 65° C genau wie das der Wirbeltiere verhält, in seinem chemischen Verhalten ebenso wie bei der Fermentgerinnung.

## 5. Die Muskeleiweißkörper.

Die Flüssigkeit in den Sarkolemmschläuchen der quergestreiften Muskeln, das Sarkoplasma, enthält eigenartige Eiweißkörper gelöst, die zuerst von Kühne[5]), nach ihm besonders von Halliburton[6]) und v. Fürth[7]) untersucht worden sind. Kühne fand in dem aus gefrorenen und kalt zerkleinerten Froschmuskeln erhaltenen Muskelplasma das Myosin, das spontan gerinnt, d. h. in eine fibrinähnliche Modifikation übergeht. Auf dieser Gerinnung des Myosins beruht die Totenstarre. Das geronnene Myosin sollte sich in Salzlösungen mindestens teilweise wieder auflösen und dann einen Koagulationspunkt von 56° haben. In der Flüssigkeit, die nach der Myosingerinnung übrig blieb, dem Muskelserum, fand sich dann außer anderen, weniger charakteristischen noch ein Eiweißkörper, der bei 47° koagu-

[1]) C. Fermi, Zeitschr. f. Biol. **28**, 229 (1891); G. Wolffhügel, Pflügers Arch. **7**, 188 (1873). — [2]) P. Limbourg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 450 (1889). — [3]) K. Spiro, ibid. **30**, 182 (1900). — [4]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **6**, 300 (1885). — [5]) W. Kühne, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1859, S. 748; Lehrbuch d. physiol. Chem., S. 272 (1868). — [6]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **8**, 133 (1887); Lehrbuch der chem. Physiol., deutsch von K. Kaiser, 1892, S. 425. — [7]) O. v. Fürth, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **36**, 231 (1895); Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 338 (1900); Ergebnisse der Physiologie I, **1**, 110 (1902); Hofmeisters Beitr. **3**, 543 (1903).

lierte, den Kühne für ungeronnenes Myosin hielt. Später hat Halliburton auch die Eiweißstoffe des Säugetiermuskels untersucht; er fand darin einmal den bei 47° gerinnenden Körper, den er Paramyosinogen nannte; das Kühnesche lösliche Myosin bezeichnet er als Myosinogen und nimmt an, daß es unter der Einwirkung eines Fermentes, des Myosinfermentes, in die geronnene Modifikation, das Myosin, übergeht, also in voller Analogie zur Fibrinogengerinnung. v. Fürth nimmt in Übereinstimmung mit Halliburton zwei gerinnende Eiweißkörper an, das Myosin und das Myogen. Stewart und Sollmann [1]), Swale Vincent und Lewis [2]), Przibram [3]) und Steyrer [4]) sind v. Fürth im wesentlichen gefolgt. Doch bestehen in der Chemie der Muskeleiweiße noch eine Menge ungeklärter Punkte, und die Unzulänglichkeit der bisherigen Trennungsmethoden der Eiweißkörper, die auf ihrer Löslichkeit und ihrem Koagulationspunkt beruht, zeigt sich nirgends so deutlich wie gerade hier, wo die Eiweißkörper im Laufe der Untersuchung diese ihre Eigenschaften ändern.

Nicht einmal die Zweiteilung ist sicher gestellt, da die Differenzen sehr wohl darauf beruhen können, daß der eine Körper freies Eiweiß, der andere ein Salz ist. Wie Palladin gezeigt hat (s. S. 177), ist das sogenannte Myosin in manchen Pflanzensamen einfach das Kalksalz des Vitellins und hat doch einen um 15° niedrigeren Koagulationspunkt. Ähnliche Verhältnisse können hier vorliegen. Wenn also weiter unten, den Literaturangaben folgend, Myosin und Myogen getrennt aufgeführt sind, so ist dies nur unter Vorbehalt zu verstehen.

Eine Reihe von Angaben beziehen sich auf das Gemenge der löslichen Muskeleiweiße, das durch Säuren sehr leicht gelöst wird und in diesem Zustande als Syntonin bezeichnet wird. Seine Spaltungsprodukte untersuchten Hart und Cohnheim (s. Tabelle S. 43, Nr. 8), die Salze mit Säuren und Schwermetallen Danilevsky [5]) und Chittenden und Whitehouse [6]). Bei der Pepsinverdauung geht das Myosin, entsprechend seiner leichten Umwandlung in Acidalbumin, sehr rasch in Lösung, wird aber dann nur sehr schwer weiter gespalten, ein großer Teil scheidet sich, ebenso bei der Trypsinverdauung als „Antialbumid" ab [7]). Nach Danilevsky und Schipiloff [8]) zeigen Myosinlösungen

---

[1]) G. N. Stewart u. O. Sollmann, Journ. of Physiol. **24**, 427 (1899). — [2]) Swale Vincent and T. Lewis, ibid. **26**, 445 (1901); Swale Vincent, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 417 (1901). — [3]) H. Przibram, Hofmeisters Beitr. **2**, 143 (1902). — [4]) A. Steyrer, ibid. **4**, 234 (1902). — [5]) A. Danilevsky, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880, S. 929; Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 158 (1881). — [6]) R. H. Chittenden and H. Whitehouse, Yale Univers. **2**, 95 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 11 (1887)]. — [7]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 358 (1889); R. H. Chittenden and R. Goodwin, Journ. of Physiol. **12**, 34 (1891). — [8]) Cathérine Schipiloff und A. Danilevsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 349 (1881).

sowohl flüssig, wie in dünnen Schichten aufgetrocknet, eine ausgesprochene Doppelbrechung.

Halliburton und v. Fürth unterscheiden, wie gesagt, zwei Eiweißkörper:

### 1. Das Myosin.

Als Myosin bezeichnet v. Fürth den Körper, dessen Koagulation bei 47° Kühne sah, und den Halliburton Paramyosinogen nannte. Es hat nach v. Fürth alle wesentlichen Eigenschaften der Globuline: es ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in verdünnten Salzlösungen, aus denen es durch Eintropfen in Wasser oder durch Dialyse gefällt werden kann. Ebenso wird es durch verdünnte Säuren und durch Einleiten von Kohlensäure gefällt, ist aber im Überschuß der Säuren außerordentlich leicht löslich. Es wird durch verschiedene Salze sehr leicht ausgesalzen: für Chlornatrium liegen die Grenzen zwischen 15 und 26 Proz., für Magnesiumsulfat zwischen 30 und 50 Proz., für Ammonsulfat bei 2,2 und bei 3,1 bzw. 3,6. Nach dem Ausfällen durch Dialyse, Aussalzen, Ansäuern oder mit Alkohol wird es sehr rasch unlöslich, noch leichter als das Fibrinogen. Seine wichtigste Eigenschaft aber ist, daß es auch in Lösung befindlich sehr leicht „gerinnt", d. h. ausfällt und unlöslich wird und in einen fibrinähnlichen Zustand übergeht. Je höher die Temperatur ist, desto leichter findet dies Unlöslichwerden statt, bei 40° außerordentlich rasch, bei 32 bis 35° kann in 24 Stunden das gesamte Myosin geronnen sein. v. Fürth nennt das geronnene Myosin Myosinfibrin, Halliburton Paramyosin. In dem Gerinnsel, das in toten Muskeln oder in dem ausgepreßten Muskelplasma sich bildet, ist Myosinfibrin enthalten; ob daneben noch lösliches Myosin im Muskel oder im Serum vorhanden ist, hängt von der Zeit und der Temperatur ab. Nach v. Fürth bildet das Myosin etwa 20 Proz. der löslichen Muskeleiweiße.

Die Koagulationstemperatur ist 47°, doch ist zur völligen Abscheidung in der Regel ein Erwärmen auf 50 bis 52° erforderlich; das Myosin hat also von allen Eiweißen die niedrigste Koagulationstemperatur.

### 2. Das Myogen.

Diesen Namen wendet v. Fürth für den bei 56° koagulierenden Eiweißkörper an, den Halliburton Myosinogen nennt, und den Kühne für geronnenes und in Salzlösungen wieder gelöstes Myosin gehalten hatte. Es bildet etwa 80 Proz. der Muskeleiweiße und ist der leichteste zugängliche der in Betracht kommenden Körper. Es hat nach v. Fürth eine Reihe von Eigenschaften mit den Globulinen gemeinsam, nämlich seine Fällbarkeit durch Säuren und durch Verdünnen mit Wasser, oder die Dialyse; es unterscheidet sich von ihnen aber dadurch, daß es durch die Dialyse nur zum kleineren Teile gefällt wird, vielmehr

auch in reinem Wasser noch ziemlich löslich ist, und zwar mit neutraler Reaktion. Durch Mineralsäuren wird es, wie gesagt, gefällt, aber schon durch einen ganz geringen Überschuß wieder gelöst; es ist überhaupt von allen Eiweißkörpern derjenige, der am leichtesten in Acidalbumin übergeführt werden kann, wie schon seit Liebig bekannt ist. Durch Essigsäure wird es nur bei Gegenwart von Neutralsalzen gefällt, sonst sofort in Acidalbumin umgewandelt. Anderseits aber wird das Myogen bei Salzgegenwart, auch von Alkalien und Ammoniak gefällt, verhält sich in diesem Punkte also wie die basischen Histone. Das Myogen wird durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat nur bei völliger Sättigung der Lösungen — nach v. Fürth auch dann nicht vollständig — gefällt. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 3,6 und 5,2; ein Teil fällt aber auch erst bei völliger Sättigung aus.

Das Myogen wird nicht, wie das Myosin, nach dem Ausfällen rasch unlöslich, es wird durch Alkohol im Gegenteil nur sehr langsam denaturiert, so daß v. Fürth dies zur Reindarstellung benutzen konnte. Durch die Salze der Schwermetalle wird es nur bei Gegenwart von Neutralsalzen gefällt.

Die Koagulationstemperatur des unveränderten Myogens wird übereinstimmend auf etwa 56° angegeben; doch ist, zumal in salzarmen Lösungen, nur schwer eine völlige Koagulation zu erzielen, da wegen der beschriebenen leichten Umwandelbarkeit des Myogens in Acidalbumin leicht ein Teil der Fällung entgeht.

Myogen wird ebenso wie Myosin beim Stehen seiner Lösungen verändert. Es scheidet sich ein Gerinnsel ab, das Halliburton Myosin, v. Fürth unlösliches Myogenfibrin nennt. Als Zwischenstadium dieser „Gerinnung“ hat v. Fürth ein beträchtliches Heruntergehen des Koagulationspunktes auf 40° beobachtet. Dies Umwandlungsprodukt des Myogens nennt er „lösliches Myogenfibrin“.

Nach Kühne und Halliburton sollten also die Muskeleiweiße, sei es an Ort und Stelle, sei es als ausgepreßtes Plasma, vollständig oder doch zum weitaus größten Teil gerinnen, sich aber ebenso vollständig auch durch 10 proz. Kochsalz- oder 15 proz. Salmiaklösung lösen und dem totenstarren Muskel extrahieren lassen. v. Fürth hält im Gegenteil die geronnenen Eiweiße für ganz unlöslich, und erklärt das in Salzlösungen lösliche Eiweiß für Myogen, das noch ungeronnen, vielleicht aber von dem ausfallenden Myosin mitgerissen war. Es scheidet sich übrigens immer nur ein Teil der Muskeleiweiße unlöslich aus, und v. Fürth bemerkt mit Recht, daß man nur bei Kaltblütern eine Erstarrung des Muskelplasmas wie bei der Blutgerinnung beobachten könne. Bei den Warmblütern beschränkt sich der Prozeß auf die Abscheidung eines Gerinnsels. Es darf hierbei freilich nicht vergessen werden, daß bei der Darstellung bereits ein Teil des Myosins und Myogens unlöslich werden und im Muskel zurückbleiben kann. v. Fürth

fand zeitliche und andere Unterschiede in der Gerinnung an Ort und Stelle und in vitro.

Worin eigentlich die Gerinnung des Myosins, die Totenstarre, besteht, ist unbekannt. Halliburton hält sie für einen fermentativen Vorgang, hervorgerufen durch das „Myosinferment", das sich im absterbenden Muskel bildet. v. Fürth konnte ein derartiges Ferment nicht finden, ohne es darum ausschließen zu wollen. Dagegen stellte er fest, daß die Gerinnung durch Kalksalze, Rhodannatrium, salicylsaures Natrium, saure Reaktion und anderes beträchtlich gefördert wird. Ebensowenig ist der Vorgang aufgeklärt, der zur nachträglichen Lösung der Totenstarre führt. Kühne und andere ältere Autoren dachten an eine Auflösung des Myosins durch die im absterbenden Muskel sich bildende Milchsäure, wozu indessen nach v. Fürths Bestimmungen die Milchsäuremengen auch nicht entfernt ausreichen. Vogel[1]) und Schmidt-Nielsen[2]) denken an autolytische Vorgänge. Doch fand v. Fürth keine, Salkowski[3]) nur äußerst geringe proteolytische Fermente im Muskel. Vielleicht ziehen sich einfach die Gerinnsel in den Sarkolemmschläuchen wie der Blutkuchen zusammen und pressen die vorher in ihnen enthaltene Flüssigkeit aus. Der Befund von Mangold[4]), daß totenstarr gewordene Muskeln nach Lösung der Totenstarre noch kontraktil sind, spricht dafür, daß man sich die chemischen Prozesse beim Tode des Muskels nicht als zu eingreifende vorstellen darf.

Die glatten Muskeln (des Schafmagens) enthalten nach Swale Vincent und T. Lewis[5]) ähnliche Eiweißkörper wie die quergestreiften. Bei einer Reihe von Wirbellosen fanden v. Fürth[6]) und Przibram[7]) Körper, die in ihren Reaktionen dem Myogen ähnelten, aber meist einen etwas niedrigeren Koagulationspunkt besaßen. In Fischmuskeln fand v. Fürth das „Myoproteid"; es ist in Wasser löslich, wird durch Kochen nicht koaguliert, dagegen durch Säuren, aber erst bei einem hohen Grade von Acidität gefällt. Magnesiumsulfat und Natriumchlorid salzen aus; für Ammonsulfat sind die Grenzen 4,0 und 10,0. Natronlauge fällt auch bei Salzgegenwart nicht. Es enthält keine nennenswerte Menge Phosphor und gibt keine reduzierende Substanz, auch kein Pseudonuclein.

Andere lösliche Eiweißkörper als Myosin (und Myogen) kommen, wie v. Fürth und Stewart und Sollmann festgestellt haben, in der eigentlichen Muskelsubstanz nicht vor; das von Kühne seinerzeit beschriebene Albumin entstammt der Lymphe, das Myoglobulin und die Myoalbumose Hallibortons sind Reste von nicht koaguliertem Myogen.

---

[1]) R. Vogel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**, 291 (1902). — [2]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. **4**, 182 (1903). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl., 77 (1890). — [4]) E. Mangold, Pflügers Arch. **96**, 498 (1903). — [5]) Swale Vincent and T. Lewis, Journ. of Physiol. **26**, 445 (1901). — [6]) O. v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 338 (1900). — [7]) H. Przibram, Hofmeisters Beitr. **2**, 143 (1902).

Doch hat auch Mays[1]) nicht koagulierende Eiweißkörper in den Muskeln gefunden. Ferner wäre Siegfrieds[2]) Angabe über das Vorkommen von Fleischsäure in den Muskeln zu erwähnen, von der aber nicht sicher ist, ob sie präformiert vorkommt oder erst bei der Behandlung des Muskelfleisches entsteht. Beide Angaben beziehen sich vielleicht auf das von Pekelharing[3]) und Kossel[3]) beschriebene Nucleoproteid aus den Zellkernen des Muskels. Endlich hat Holmgren[4]) einen schwer löslichen, nur als Albuminat extrahierbaren Eiweißkörper beschrieben, von dem es schwer zu sagen ist, ob es sich um einen geronnenen Eiweißkörper handelt oder um einen das Muskelstroma bildenden, zur Gruppe der Albuminoide gehörigen Körper; er wird bei den letzteren besprochen werden.

Endlich ist noch zu besprechen, wie weit Eiweißkörper, die dem Myosin verwandt sind, in anderen Organen vorkommen. Bekanntlich zeigen alle Gewebe in gewissem Sinne die Erscheinung der Totenstarre, und es ist daher die Annahme naheliegend, daß in jedem Protoplasma derartige spontan gerinnende Körper sich finden. Reinke und Rodewald[5]) fanden einen solchen denn auch im Protoplasma von Äthalium septicum, Plósz[6]) fand in der Leber einen Körper von der Koagulationstemperatur des Myosins (47° C), Lilienfeld[7]) einen ebensolchen in den Leukocyten aus der Thymusdrüse, auch Chittenden[8]) fand Myosin in der Retina, Halliburton[9]) beobachtete in einer großen Reihe von zellreichen Organen, wie Milz, Schilddrüse usw., Eiweiße von der Gerinnungstemperatur des Myosins, nicht aber im Gehirn und den roten Blutkörperchen. Ebenso läßt sich aus dem Pankreas ein Eiweißkörper gewinnen, der spontan bei Körpertemperatur gerinnt und auch sonst die Eigenschaften des Myosins besitzt; er hat eine Koagulationstemperatur von 50° C oder etwas darunter; seine Aussalzungsgrenzen für Ammonsulfat liegen zwischen 1,5 und 3, also so niedrig wie bei Fibrinogen und Myosin. Auch in Schleimhäuten kommen gerinnende Eiweißkörper vor. Es ist wohl sicher, daß man das Myosin als zur Zusammensetzung jedes Protoplasmas gehörig ansehen darf.

---

[1]) K. Mays, Zeitschr. f. Biol. **34**, 268 (1896). — [2]) M. Siegfried, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil. 1894, S. 401; Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); **28**, 524 (1899); J. Macleod, ibid. **28**, 535 (1899). — [3]) C. A. Pekelharing, ibid. **22**, 245 (1896); A. Kossel, ibid. **7**, 7 (1882). — [4]) J. F. v. Holmgren, nach dem schwedischen Original ref. von Hammarsten in Malys Jahresber. f. Tierchemie **23**, 360 (1893). — [5]) J. Reinke und H. Rodewald, Botanikerztg. **38** (1880). — [6]) P. Plósz, Pflügers Arch. **7**, 371 (1873). — [7]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [8]) R. H. Chittenden, Histochemie des Sehepithels, Untersuchungen aus dem Heidelberger physiologischen Institute **2**, 438 (1879). — [9]) Vgl. die Anm. auf S. 200.

## 6. Die Nucleoalbumine.

Die Nucleoalbumine sind phosphorhaltige Eiweißkörper und wurden deshalb früher mit den Nucleoproteiden vereinigt. Sie haben außer dem Phosphorgehalt auch das mit ihnen gemeinsam, daß bei der Verdauung mit Pepsin und Salzsäure, während die Hauptmenge des Eiweiß in Lösung geht, in einem gewissen Stadium ein phosphorhaltiger Komplex aus ihnen abgespalten wird, der sich später wieder löst. Er wird von Kossel[1]) Paranuclein, von Hammarsten[2]) Pseudonuclein genannt.

Von den Nucleoproteiden unterscheiden sich die Nucleoalbumine dagegen scharf durch das Fehlen der Xanthinbasen, der Pyrimidinderivate und der Pentosen unter ihren Spaltungsprodukten[3]). Anfangs versuchten Kossel und Hammarsten, denen wir die Trennung der beiden Gruppen und die Aufklärung des Aufbaues der Nucleoproteide verdanken, noch eine größere Übereinstimmung der beiden Arten von Körpern festzustellen und eine Analogie zwischen der sogenannten Thyminsäure, dem nach Abspaltung der Xanthinbasen aus der Nucleinsäure verbleibenden Komplexe, und dem Pseudonuclein, bzw. einer daraus zu gewinnenden Pseudonucleinsäure, zu finden. Indessen haben genauere Untersuchungen immer mehr gelehrt, daß die Nucleoalbumine den Nucleoproteiden doch recht fern stehen[4]). Es wäre wohl richtig, dem auch im Namen Ausdruck zu geben und die betreffenden Körper, die mit den Zellkernen gar nichts zu tun haben, etwa als Phosphoglobuline oder ähnlich zu bezeichnen.

Zu dieser Gruppe werden allgemein das Kasein, das Vitellin und eine Reihe von Zellnucleoalbuminen gerechnet. Dagegen stellt Hammarsten das hier mit behandelte Ichthulin als Phosphoglykoproteid zu den Proteiden. Außerdem gehören hierher die Phytovitelline, wie das Legumin und vielleicht das Pflanzenkasein, die oben unter Nr. 3 mit den Phytoglobulinen zusammen besprochen sind.

Die Nucleoalbumine sind ausgesprochene Säuren; sie röten Lackmuspapier, sind in Wasser als solche nicht löslich, sehr leicht dagegen in Form ihrer Salze mit Alkalien oder Ammoniak; durch Säuren werden sie aus diesen Lösungen frei gemacht und gefällt. Die Lösungen ihrer Salze sind nicht koagulierbar und können daher ohne Veränderung gekocht werden. Dagegen gelingt es bei so schwach

---

[1]) A. Kossel, Verh. d. Berl. physiol. Ges., Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1891, S. 181; L. Lilienfeld, ibid. 1892, S. 128. — [2]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1893). — [3]) A. Kossel, ibid. **10**, 248 (1886). — [4]) A. Kossel u. A. Neumann, ibid. **22**, 74 (1896); A. Neumann, Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abteil., 1898, S. 374 (Verh. d. Berl. physiol. Ges.).

saurer Reaktion, daß das Nucleoalbumin noch nicht ausfällt, bei vielen von ihnen eine deutliche Koagulation bei einer bestimmten Temperatur zu erzielen. Im übrigen geben sie die gewöhnlichen Fällungsreaktionen der Eiweißkörper. Beim Liegen in nicht gelöstem Zustande werden sie nicht unlöslich; auch sind sie gegen Säuren relativ resistent, durch Alkalien werden sie dagegen leicht zersetzt und verändert.

Das Hauptcharakteristikum der Gruppe ist ihr zuerst von Lubavin[1]) beschriebenes Verhalten gegen Pepsinsalzsäure, das am Kasein oft studiert wurde. Deren Einwirkung verläuft, nach den Untersuchungen von Salkowski[2]) und Willdenow[3]), in drei Stadien; zuerst wird das Nucleoalbumin gelöst, zum Teil schon in Albumosen umgewandelt; dann wird ein phosphorhaltiger Komplex abgespalten und zunächst ausgeschieden; endlich geht dieser wieder in Lösung, während die Peptonisation des übrigen Kaseins fortschreitet. Bei sehr wirksamem Pepsin kommt es nur zu einer ganz vorübergehenden, geringen Ausscheidung, bei wenig wirksamem kann die Ausscheidung reichlich sein und dauernd bestehen bleiben. Die so abgeschiedene Paranucleinsäure enthält mehr Phosphor als die Muttersubstanz; sie ist ebenfalls eine ausgesprochene Säure, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säuren gefällt wird. Auch in Barythydrat ist sie nach Giertz[4]) leicht löslich — im Unterschiede zu den echten Nucleinen —, wird aber in der Barytlösung sehr rasch schon bei niederer Temperatur in Acidalbumin, Albumosen und Phosphorsäure zerlegt; auch in anderen alkalischen Lösungen wird sie schnell zersetzt. Eine Abspaltung von Orthophosphorsäure findet bei der Pepsinverdauung nach Salkowski und Hahn[2]) nicht statt; wohl aber nach Biffi[5]) bei der Trypsinverdauung.

Die Ausfällung der Paranucleinsäure bei der Pepsinverdauung ist niemals vollständig, und dadurch erklären sich die Angaben von Alexander[6]) u. a. über den Phosphorgehalt der Kaseinalbumosen. Salkowski hat die Paranucleinsäure des Kaseins durch Ferriammonsulfat gefällt und den Niederschlag mit Natronlauge zersetzt. Levene und Alsberg[7]) lösten das Nucleoalbumin mit Ammoniak, säuerten an und fällten den Eiweißanteil mit Pikrinsäure, die Paranucleinsäure mit Alkohol aus. Die Paranucleinsäure fällt Eiweiß[2]) [8]). Sie wird durch

---

[1]) N. Lubavin, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 463 (1871). — [2]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, Nr. 23 und 28; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 401 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 297 (1899); E. Salkowski und M. Hahn, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **59**, 225 (1895); E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 245 (1901); vergleiche auch W. v. Moraczewski, ibid. **20**, 28 (1894). — [3]) Clara Willdenow, Dissertation, Bern 1893. — [4]) K. H. Giertz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 115 (1899). — [5]) U. Biffi, Virchows Archiv **152**, 130 (1888). — [6]) F. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898). — [7]) P. A. Levene und C. Alsberg, ibid. **31**, 543 (1900). — [8]) T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896).

Schwermetalle und einen Teil der Alkaloidreagentien gefällt. In reinem, eiweißfreiem Zustande ist die Paranucleinsäure nicht bekannt, ebensowenig kennt man Spaltungsprodukte von ihr.

Versuche, mit Thyminsäure oder anderen Präparaten und Eiweißkörpern synthetisch Verbindungen herzustellen, die den Nucleoalbuminen entsprechen sollten, haben nicht zu Nucleoalbuminen geführt[1]). Von Trypsin wird das Pseudonuclein aufgelöst, im Darme gut resorbiert und im Harn als Phosphorsäure ausgeschieden[2]).

## 1. Das Kasein.

Das Kasein ist der hauptsächliche, charakteristische Eiweißkörper der Milch. Es ist, seiner sauren Eigenschaften wegen, lange für ein Albuminat gehalten und mit den aus den anderen Eiweißkörpern durch Denaturierung entstandenen Alkalialbuminaten zusammengeworfen worden. Erst Hoppe-Seyler[3]) und dann insbesondere Hammarsten[4]) lehrten es als einen eigenen Körper kennen. Die Kaseine verschiedener Tiere sind verschieden[5]). Es soll zunächst von dem Kasein aus Kuhmilch die Rede sein.

Folgende Analysen des Kuhmilchkaseins liegen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | P Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|
| 52,96 | 7,05 | 15,65 | 0,758 | 0,847 | Hammarsten[6]) |
| 53,3 | 7,07 | 15,91 | 0,82 | — | Chittenden u. Painter[7]) |
| 54,0 | 7,04 | 15,6 | 0,771 | 0,847 | Lehmann u. Hempel[8]) |
| 53,07 | 7,13 | 15,64 | 0,76 | 0,8 | Ellenberger[9]) |

Die Spaltungsprodukte s. S. 42, Nr. 7. Bemerkenswert ist das Fehlen des Glykokolls und der Kohlehydratgruppe und der hohe Gehalt an Tyrosin und Tryptophan. Es hängt (s. S. 66) damit zusammen, daß das Kasein durch Pepsin und Trypsin sehr leicht zerlegt wird[10])

[1]) T. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896). — [2]) W. Sandmeyer, ibid. **21**, 87 (1895); J. Sebelien, ibid. **20**, 443 (1895). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **17**, 417 (1859). — [4]) O. Hammarsten, Autoreferat nach dem schwedischen Original in Malys Jahresber. f. Tierchemie **2**, 118 (1872); Königl. Ges. d. Wissensch. zu Upsala 1877; Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883). — [5]) A. Dogiel, ibid. **9**, 591 (1885); Ellenberger, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1899, S. 33; 1902, Suppl., S. 313; F. Soxhlet, Münchener medizin. Wochenschr. 1893, Nr. 4; A. Wróblewski, Dissertation, Bern 1894; C. Storch, Monatsh. f. Chem. **23**, 712 (1902). — [6]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883); **9**, 273 (1885). — [7]) R. H. Chittenden and H. M. Painter, Studies from the Yale Univers. **2**, 156 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 16 (1887)]. — [8]) W. Hempel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [9]) Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Suppl. S. 313. — [10]) F. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 411 (1898).

und bei der Pepsinverdauung keine Heteroalbumose liefert[1]); auch wird es als einziges natives Eiweiß von Erepsin[2]) angegriffen. Auch im Stoffwechsel nimmt es durch seine leichte Spaltbarkeit eine Sonderstellung ein[3]). Außerdem ist der Gehalt an Lysin und Glutaminsäure besonders hoch. — Die mit Eiweiß verunreinigte Paranucleinsäure enthält nach Wildenow[4]) und Salkowski[5]) 3 bis 4 Proz. Phosphor.

Über die Jodkaseine s. S. 118, das Chlorkasein von Habermann und Panzer S. 122 und das Nitrosubstitutionsprodukt von v. Fürth S. 122.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Salze des Kaseins. Es kann zwar wie alle Eiweißkörper auch mit Säuren Salze bilden und ist daher in überschüssigen Säuren leicht löslich, doch überwiegt bei ihm der saure Charakter. In seinen Salzen mit Basen hat es nach Laqueur und Sackur[6]) ein Äquivalentgewicht von 1135 und ist mindestens vier- bis sechsbasisch. Die viel höheren Äquivalentgewichte von 5000 bis 6000, die sich aus den Zahlen von Salkowski[7]), Hammarsten[8]), Lehmann und Hempel[9]) und Söldner[10]) ergeben, beruhen teils auf Hydrolyse, teils sind saure Salze untersucht worden. Söldner[10]) unterschied schon zwei Reihen von Salzen, Courant[11]) deren drei.

Das freie Kasein ist in Wasser ganz unlöslich[6]), dagegen sind die neutralen Natrium- und Ammoniumsalze sehr leicht löslich, die sauren Salze sind ebenfalls löslich, doch sind die Lösungen stark opaleszent. Kaseinsaures Calcium ist gut löslich, die Lösung hat aber eine ausgesprochen weiße, „milchige" Farbe. Das „Eukasein" ist das Kaseinammonium[12]), die Nutrose und das Plasmon[13]) Kaseinnatrium.

In der Milch ist das Kasein als Kaseincalcium enthalten, nach Courant[11]) nicht als neutrales, sondern als Dikaseincalcium, und steht dabei in Verbindung mit phosphorsaurem Kalk. Die Art dieser Beziehung, die insbesondere Courant untersucht hat, ist noch unaufgeklärt. Das Kaseincalcium kann als solches die Eigentümlichkeit haben, das gleichzeitig in der Milch vorhandene neutrale Calciumphosphat irgendwie in Lösung bzw. in fein suspendiertem Zustande zu erhalten, oder es kann in der Milch ein eigentliches Doppelsalz von

---

[1]) F. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 411 (1898). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [3]) W. Falta, Verh. der Naturforsch. Ges. in Basel **15**, Heft 2 (1903); Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1903, Nr. 22. L. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 15 (1900); E. Bendix, Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1900, Suppl. S. 309. — [4]) C. Willdenow, Dissertation, Bern 1893. — [5]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 245 (1901). — [6]) E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beiträge **3**, 193 (1903). — [7]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [8]) O. Hammarsten, Königl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Upsala 1877. — [9]) W. Hempel, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [10]) F. Söldner, Dissertation, Erlangen 1888. — [11]) G. Courant, Pflügers Arch. **50**, 109 (1891). — [12]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [13]) W. Praußnitz u. H. Poda, ibid. **39**, 277 (1900).

Kaseincalcium und Calciumphosphat vorliegen, wie dies Lehmann und Hempel[1]) annehmen; jedenfalls fällt bei jeder Kaseinfällung das Calciumphosphat mit aus, und ebenso das gesamte Milchfett, dessen Emulsion also auch durch das Kaseincalcium vermittelt wird. Es ist daher außerordentlich schwer, das Kasein von Fett und von phosphorsaurem Kalk zu befreien[2])[1]).

Aus den Lösungen dieser Salze, also auch aus der Milch wird das Kasein durch Mineralsäuren in sehr geringer, durch Essigsäure in stärkerer Konzentration gefällt und im Überschusse gelöst; auch Kohlensäure fällt. Die Darstellung des Kaseins, wie sie nach Hoppe-Seyler besonders Hammarsten[3]) ausgeführt hat, geschieht so, daß man Milch mit Essigsäure fällt, den Niederschlag in verdünntem Ammoniak oder Natriumkarbonat unter Vermeidung alkalischer Reaktion löst und das Verfahren mehrmals wiederholt. Dann wird das Kasein mit Alkohol und Äther gründlich von Fett befreit und nochmals mit Essigsäure und Soda behandelt. Eine Denaturierung ist ausgeschlossen, falls man stärker alkalische Reaktion vermeidet. Die Entfettung kann man sich sehr erleichtern, wenn man statt der Vollmilch die fabrikmäßig entfettete Magermilch benutzt.

Das Kasein und ebenso seine Salze werden durch Kochsalz[4]), durch Magnesiumsulfat[5]) und Natriumsulfat[6]) ausgesalzen, wenn die Flüssigkeit völlig gesättigt ist. Die Grenzen für Ammonsulfat sind für die Hauptmasse des Kaseins 2,2 und 3,6[7]); doch beginnt eine sehr geringe Trübung sich schon bei 1,2 zu zeigen.

Sonst sind die Fällungsreaktionen die gewöhnlichen der Eiweißkörper; dazu kommt nach Schloßmann[8]) noch das Kalialaun, das bei geeigneter Konzentration das Kasein in der Milch ohne die anderen Eiweißkörper ausfällt, im Überschusse wieder löst.

Eine eigentliche Hitzekoagulation zeigt das Kasein nicht, denn die Lösungen seiner Salze können, ohne eine Veränderung zu erleiden, gekocht werden. In trockenem Zustande wird es nach Laqueur und Sackur[9]) dagegen schon durch Erwärmen auf 94 bis 100° teilweise unlöslich, während nach Hammarstens[10]) älteren Angaben dies erst beim Erwärmen auf 120 bis 130° der Fall ist. Halliburton[11]) sah eine Veränderung, wenn er in Wasser suspendiertes Kasein auf 75°

---

[1]) W. Hempel, J. Lehmanns Milchuntersuchungen, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [2]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 156 (1896). — [3]) O. Hammarsten, Autoreferat in Malys Jahresber. f. Tierchemie **4**, 135 (1874); Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883). — [4]) J. Sebelien, ibid. **9**, 445 (1885). — [5]) Tolmatscheff, Hoppe-Seylers Medizin.-chem. Untersuchungen, S. 272 (1867). — [6]) K. Storch, Monatsh. f. Chem. **18**, 244 (1897). — [7]) Fr. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 411 (1898). — [8]) A. Schloßmann, ibid. **22**, 197 (1896); vgl. auch G. Simon, ibid. **33**, 466 (1901). — [9]) E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 193 (1902). — [10]) O. Hammarsten, Malys Jahresber. **4**, 135 (1874). — [11]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **11**, 448 (1890).

erhitzte. Was eigentlich beim Kochen der Milch mit dem Kasein geschieht, ist noch unaufgeklärt [1]).

Neben diesen chemischen Fällungsmitteln hat nun aber das Kaseincalcium oder vielleicht auch nur dessen Verbindung mit phosphorsaurem Kalk, wie sie in der Milch vorliegt, die Eigentümlichkeit, durch relativ geringfügige physikalische Eingriffe ausgefällt zu werden. Nach Hermann [2]) wird das Kaseincalcium gefällt, wenn man in seine Lösung viel gebrannten Ton oder Tierkohle einträgt. Nach Salkowski [3]) fällt es aus, wenn man die Milch mit Chloroform stehen läßt. Nach Zahn [4]) fällt es schon bei Berührung mit einer Tonwand aus, so daß beim Durchsaugen von Milch durch Chamberlandfilter das Kasein zurückbleibt, die anderen Eiweißstoffe ins Filtrat gehen [5]). Auch Kaseinnatrium läßt sich durchfiltrieren [5]). Auf diese Eigenschaft des Kaseins, durch Ton gefällt zu werden, hat Lehmann [6]) eine Bestimmung gegründet, die indessen von Simon [7]) für unexakt erklärt wird.

Dahin gehört die Gerinnung der Milch durch Lab. Das Kasein wird durch das von Hammarsten [8]) entdeckte Labferment in eine andere Modifikation, das Parakasein, umgewandelt. Das Parakasein ist wie das unveränderte Kasein in Alkalien leicht löslich; dagegen ist sein Kalksalz unlöslich. Befindet sich daher ein lösliches Kalksalz in der Flüssigkeit, so bildet sich unlöslicher Parakaseinkalk oder Käse, d. h. die Milch gerinnt [9]) [8]). Wie man sieht, besteht der Gerinnungsprozeß aus zwei Teilen, die sich auch zeitlich trennen lassen [10]), der eigentlichen fermentativen Umwandlung des Kaseins, die nur von dem Vorhandensein des Labferments abhängt, und dem sichtbaren Gerinnungsvorgang; nur für den letzteren ist die Anwesenheit von Kalk erforderlich; das Parakasein fällt nicht aus, wenn die löslichen Kalksalze der Milch, etwa durch Oxalat, entzogen sind [11]) [10]) [8]). Halliburton [9]) bezeichnet nur das geronnene Kasein mit diesem Ausdruck, das lösliche nennt er Kaseinogen, um die Analogie mit der Fibrin- und Myosingerinnung deutlicher auszusprechen; der Name hat sich indessen nicht eingebürgert.

In seinen übrigen Eigenschaften stimmt das Parakasein ganz mit dem Kasein überein, nur wird es durch Chlornatrium leichter als dieses gefällt, so daß es durch reichliche Mengen Chlornatrium, auch

---

[1]) W. Cronheim und E. Müller, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, N. F. **47**, 45 (1902); H. Conradi, Münchener medizin. Wochenschr. 1901, S. 175. — [2]) L. Hermann, Pflügers Arch. **26**, 442 (1881). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 329 (1900). — [4]) W. Zahn, Pflügers Archiv **2**, 598 (1870). — [5]) D. F. Harris, Journ. of Physiol. **25**, 207 (1900). — [6]) W. Hempel, Pflügers Archiv **56**, 558 (1894). — [7]) G. Simon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 466 (1901). — [8]) O. Hammarsten, Malys Jahresber. f. Tierchemie **2**, 118 (1872); Sitzungsber. der Königl. Gesellschaft d. Wissenschaften zu Upsala 1877. — [9]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **11**, 448 (1890). — [10]) S. Ringer, ibid. **12**, 164 (1891). — [11]) M. Arthus, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1893, S. 673; 1894, S. 257.

ohne Kalkzusatz, zu einer Art von Gerinnung kommen kann[1]), worauf manche Widersprüche in der Literatur zu beruhen scheinen. Der Gerinnungsprozeß ist, wie Hammarsten[1]) gezeigt hat, jedenfalls irreversibel. Daß zu der Gerinnung außer dem Kaseincalcium noch ein lösliches Kalksalz erforderlich sei, ist von Söldner[2]) und Courant[3]) behauptet, von Hammarsten[4]) bestritten worden, fördernd wirkt es jedenfalls. Die Labgerinnung ist bei jeder Reaktion möglich. Sie wird durch geringe Säuremengen begünstigt, durch Alkali verzögert[5]), aber, wie Söldner überzeugend dargetan hat, nur deshalb, weil durch Ansäuern in der Milch die Menge des löslichen Kalksalzes sich auf Kosten des Calciumphosphats vermehrt und umgekehrt. Die Salzgerinnung des Kaseins ist etwas von der Säurefällung durchaus Verschiedenes, wenn auch im Magen z. B. beide Prozesse regelmäßig Hand in Hand gehen. Zwischen gefälltem und geronnenem Käse besteht nach Lindemann[6]) in der Verdaulichkeit kein oder jedenfalls nur ein Unterschied, der auf der Größe der Flocken usw. beruht[7]).

Die Labung der Milch durch Kälbermagen ist seit alter Zeit bekannt und ebenso die durch gewisse Pflanzen. Es hat sich aber allmählich herausgestellt, daß auch Magensaft von Nicht-Säugetieren[8]), Pankreassaft[9]) und die verdauenden Sekrete vieler Wirbelloser[10]), auch viele Organextrakte[11]) Lab enthalten, ja das Labferment scheint überall dort vorzukommen, wo es proteolytische Fermente gibt. Pawlow[12]) hat daher die Vermutung ausgesprochen, das Lab sei gar kein eigenes Ferment, sondern alle proteolytischen Fermente hätten nebenher die Eigenschaft, Milch zu koagulieren. Weiter auf die Labliteratur kann hier nicht eingegangen werden.

Das Kasein ist in der bisherigen Darstellung als ein einheitlicher Körper geschildert worden, und seit Hammarsten ist dies auch die allgemeine Anschauung gewesen; es spricht aber einiges dagegen. Erstens hat bereits Hammarsten gefunden, daß die Säurefällung und die Labgerinnung das Kasein niemals vollständig entfernen, sondern daß stets noch eine sehr geringe Menge eines albumosenartigen Körpers in Lösung bleibt, den er Molkeneiweiß nennt. Zweitens: Nach

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 103 (1896). — [2]) F. Söldner, Dissertation, Erlangen 1888. — [3]) G. Courant, Pflügers Arch. **50**, 109 (1891). — [4]) O. Hammarsten, Malys Jahresber. **4**, 135 (1874). — [5]) A. Weitzel, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **19**, 126 (1902). — [6]) W. Lindemann, Virchows Arch. **149**, 51 (1897). — [7]) E. v. Dungern, Münchener medizin. Wochenschr. 1900, II, S. 1661. — [8]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., Jena 1897, S. 242. — [9]) W. Kühne, Heidelberger Naturh.-med. Verein, N. F. I, Heft 4, 1876; W. D. Halliburton and F. G. Brodie, Journ. of Physiol. **20**, 97 (1896); A. Löb, Zentralbl. für Bakteriol., 1. Abteil., **32**, 471 (1902). — [10]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 396 (1902); R. Kobert, Pflügers Arch. **99**, 116 (1903). — [11]) A. Edmunds, Journ. of Physiol. **19**, 466 (1896). — [12]) J. P. Pawlow und S. Parastschouk, Verh. d. Sektion f. Anat., Phys. u. med. Chem. der Vers. nordischer Naturforscher und Ärzte in Helsingfors 1902, S. 28.

Alexander[1]) sind die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat für die Hauptmenge des Kaseins 2.2 und 3,6; eine geringe Trübung aber zeigt sich schon bei 1,2. In demselben Sinne verwerten Alexander und Hofmeister[2]), daß die Molischsche Reaktion bei dem Kasein zwar äußerst schwach, aber doch nachweisbar ist. Drittens: Wroblewski[3]) beobachtete in sehr geringer Menge in der Kuhmilch, etwas reichlicher in der Stuten- und Frauenmilch, einen Eiweißkörper, der durch Essigsäure nicht gefällt wird, sondern nur eine leichte Opaleszenz hervorruft, den er deshalb Opalisin nennt. Er kann durch Kochsalz und Magnesiumsulfat ausgesalzen werden, ist in Wasser löslich, nicht zu koagulieren; er gibt die Färbungsreaktionen der Eiweiße, auch die dem Kasein fehlenden, und zeichnet sich durch einen ungewöhnlich niedrigen Kohlenstoff- und hohen (4,7 Proz.) Schwefelgehalt aus. Viertens: Storch[4]) fällte die Hauptmenge des Kaseins durch Natrium- oder Magnesiumsulfat und sättigte das Filtrat mit dem andern Salze. Dann scheidet sich ein Körper von niedrigem Kohlenstoff- und Stickstoff- und hohem Schwefel- und Phosphorgehalt (2,09 Proz.) aus, der nicht durch Lab gerinnt, und den er wegen seines Verhaltens zu Salzsäure für ein Nucleoproteid erklärt. Fünftens: Laqueur und Sackur[5]) trockneten Kasein bei 94 bis 100° und fanden nun einen Teil, das „Natriumkaseid", in Laugen unlöslich, einen anderen, das „Isokasein", noch löslich. Auch in der Zusammensetzung, den Reaktionen und dem Äquivalentgewicht zeigten sich Unterschiede. — Gegen alle diese Angaben läßt sich der Einwand erheben, daß hier Verwechselungen mit dem Laktoglobulin, das ja auch durch Säuren aus der Milch gefällt wird, oder mit einem Umwandlungsprodukt desselben möglich sind. Die Zusammensetzung der Präparate von Wroblewski und Storch spricht freilich gegen diesen Einwand. Ob es sich aber um einen präexistenten Eiweißkörper handelt, oder ob das Kasein sich leicht spaltet, muß dahingestellt bleiben.

Neben diesem noch hypothetischen Körper, dem Laktalbumin, Laktoglobulin und Kasein sind in der Milch keine weiteren Eiweiße bekannt, insbesondere keine Albumosen[6]). Dagegen enthält die Milch noch eine Reihe von stickstoffhaltigen Extraktivstoffen, darunter die Phosphorfleischsäure von Siegfried[7]), falls diese nicht erst aus dem Eiweiß bei der Behandlung entsteht.

---

[1]) F. Alexander, Zeitschrift für physiolog. Chemie 25, 411 (1898). — [2]) F. Hofmeister, Ergebnisse d. Physiol. I, 1, 759 (1902). — [3]) A. Wroblewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 308 (1898). — [4]) K. Storch, Monatshefte f. Chemie 18, 244 (1897); 20, 837 (1899). — [5]) E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beiträge 3, 193 (1902). — [6]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 11, 448 (1890). — [7]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 360 (1895); Martin Müller, ibid. 22, 561 (1897); K. Wittmaack, ibid. 22, 567 (1897); M. Siegfried, ibid. 22, 575 (1897); R. Krüger, ibid. 28, 530 (1899).

### Das Kasein anderer Milcharten.

Das Kasein der Frauenmilch ist besonders von Wroblewski[1]), Kobrak[2]) und Röhmann[3]) untersucht worden. Es ist sicher nicht mit dem Kuhkasein identisch. Früher ist besonders der Unterschied in der Gerinnung betont worden: das Kuhkasein gerinnt in derben Flocken, bzw. als festes Gerinnsel, das Frauenkasein in feinen, gallertigen Flöckchen. Doch haben Courant[4]) und Kobrak gezeigt, daß das nur auf dem verschiedenen Phosphatgehalt und der verschiedenen Reaktion beruht. Aber Kobrak und Haffner[5]) haben gefunden, daß das Kasein aus Frauenmilch durch Säuren nicht direkt, sondern erst nach vorheriger Dialyse gefällt wird. Nach Kobrak besitzt es auch eine ganz andere Acidität, die aber bei wiederholtem Lösen und Fällen der des Kuhkaseins immer ähnlicher wird. Kobrak erklärt es durch die Beimengung eines anderen, alkalischen Eiweißkörpers. Den wichtigsten Unterschied hat Röhmann gefunden: das Frauenkasein gibt eine starke Reaktion nach Molisch, ist also anders zusammengesetzt als das Kuhkasein.

Die Eselinnenmilch wurde von Ellenberger[6]) und Storch[7]) untersucht. Sie steht in ihrer Zusammensetzung und ihren Eigenschaften der Frauenmilch sehr nahe, das Kasein zeigt keine wesentlichen Besonderheiten; Storch konnte es in dieselben Bestandteile zerlegen wie das der Kuhmilch.

Ziegen- und Stutenkasein zerfallen nach Laqueur und Sackur beim Trocknen in zwei Körper wie das Kuhkasein, Stutenmilch enthält nach Wroblewski viel Opalisin.

## 2. Vitellin.

Im Eidotter der Hühnereier befindet sich ein phosphorhaltiger Eiweißkörper, der zuerst von Hoppe-Seyler[8]) eingehender untersucht und als Vitellin bezeichnet wurde. Von der Zusammensetzung ist durch Zadik[9]) bekannt

12 Proz. N, 1,31 Proz. P.

Die Koagulationstemperatur beträgt nach Weyl[10]) 75°; durch Kochsalz wird es nach Weyl nicht ausgesalzen. Es ist bisher noch nicht gelungen, das Vitellin ohne Beimengung von Lecithin zu erhalten;

---

[1]) A. Wroblewski, Dissertation, Bern 1894. — [2]) E. Kobrak, Pflügers Archiv **80**, 69 (1900). — [3]) B. Röhmann, Verh. des fünften intern. Physiol.-Kongresses zu Turin 1901. — [4]) G. Courant, Pflügers Arch. **50**, 109 (1891). — [5]) E. Haffner, Dissertation, Tübingen 1901. — [6]) Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 33; 1902, Suppl. S. 313. — [7]) C. Storch, Monatsh. f. Chem. **23**, 712 (1902). — [8]) F. Hoppe-Seyler, Medizin-chem. Untersuchungen, S. 215 (1868); J. L. Parke, ibid., S. 209; Diakonow, ibid., S. 221 (1868). — [9]) H. Zadik, Pflügers Arch. **77**, 1 (1899). — [10]) Th. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877).

Hoppe-Seyler nimmt eine Verbindung des Vitellins mit dem Lecithin, ein Lecithalbumin, an. Eingehender ist dagegen die aus dem Vitellin hervorgehende Paranucleinsäure untersucht worden, die Bunge[1]) Hämatogen, Levene und Alsberg[2]) Paranucleinsäure nennen. Doch waren beide Präparate nicht eiweißfrei, und die Analysen weichen daher stark voneinander ab. Levene und Alsberg fanden einen Phosphorgehalt von 9,88 Proz. Bemerkenswert ist, daß der Körper Eisen enthält, und zwar in maskierter Form (s. bei den Nucleoproteiden). — Neuberg[3]) hat aus einem Eiweißkörper aus dem Eidotter Glucosamin und außerdem einen Komplex erhalten, der bei der Oxydation in d-Zuckersäure überging. Daß dieses von Mayer[4]) zuerst dargestellte Eiweiß mit dem Vitellin identisch ist, ist nach den Löslichkeitsangaben wahrscheinlich. Dann wäre die Ähnlichkeit mit dem Ichthulin, das auch ein Kohlehydrat enthält, und die schon Hoppe-Seyler[5]) betonte, noch größer.

### 3. Ichthulin.

Ganz ähnliche Körper wie das Vitellin des Hühnereies sind in den Eiern der Fische enthalten; sie sind lange bekannt und erregten die Aufmerksamkeit dadurch, daß sie in kristallinischer Form, als sogenannte Dotterplättchen[5]) vorkommen. Auch hier hat es lange gedauert, bis die Substanz rein dargestellt wurde; Hoppe-Seyler nimmt auch hier die Existenz eines Lecithalbumins an. Genauer untersucht sind die Ichthuline aus den Eiern des Karpfens von Walter[6]), des Kabeljaus von Levene[7]).

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | P Proz. | Fe Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 53,52 | 7,71 | 15,64 | 0,41 | 0,43 | 0,1 | Karpfen |
| 52,44 | 7,45 | 15,96 | 0,92 | 0,65 | — | Kabeljau |

Das Karpfenichthulin enthält eine reduzierende Substanz, dagegen wie alle Nucleoalbumine keine Xanthinbasen.

Das Karpfenichthulin löst sich klar nur in Alkalien, in Salzlösungen dagegen zu einer opaleszierenden Flüssigkeit, aus der es durch Verdünnen oder Durchleiten von Kohlensäure gefällt wird.

[1]) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 49 (1884). — [2]) P. A. Levene und C. Alsberg, ibid. 31, 543 (1900). — [3]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, III, 3963 (1901). — [4]) P. Mayer, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, S. 95. — [5]) M. Gobley, Journ. de Pharm. et de Chim. Sér. III, 17, 401 (1850). A. Valenciennes u. E. Frémy, Compt. rend. 38, 471 (1854). F. Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Untersuch. S. 215, 221 (1868). F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena 1901. — [6]) G. Walter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 477 (1891). — [7]) P. A. Levene, ibid. 32, 281 (1901).

### 4. Nucleoalbumine des Zellprotoplasmas.

In dem Protoplasma des Zellleibes sind neben Globulinen und zur Gruppe des Myosins gehörigen Substanzen stets eisenhaltige Nucleoalbumine enthalten. Sie sind von Halliburton[1]), Lilienfeld[2]) und Hammarsten[3]) und seinem Schüler Lönnberg[4]) untersucht worden. Sie geben die allgemeinen Reaktionen der Nucleoalbumine, d. h. ihre Salze sind sehr leicht löslich, sie selbst sind in Wasser schwer oder nicht, in verdünnten Salzlösungen leichter löslich. Bei manchen der Halliburtonschen Körper, zumal bei den früher untersuchten, ist es indessen sehr schwierig, festzustellen, ob es sich nicht um Nucleoproteide der Zellkerne handelt. Aus dem Nucleoalbumin der Schneckenleber, das Hammarsten untersuchte, ist ein Kohlehydrat abzuspalten. Auch dies ist vielleicht ein Nucleoprotcid. Das Nucleoalbumin der Niere, das aus den Lymphkörperchen, und das von Hammarsten aus der Leber der Weinbergsschnecke dargestellte haben die Eigentümlichkeit, mit konzentrierten Salzlösungen eine schleimige Gallerte zu bilden; das Lebernucleoalbumin hat nach Halliburton diese Eigenschaft nicht. Die Farbenreaktionen sind die gewöhnlichen der Eiweißkörper; die Biuretreaktion geben sie mit violetter Farbe. Sie werden durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat vollständig nur bei völliger Sättigung gefällt; Ammonsulfat fällt bei Halbsättigung, die genauen Fällungsgrenzen sind nicht bekannt.

Die Koagulationstemperatur bestimmte Halliburton für das Nierennucleoalbumin zu 63°, für das der Leber und vieler anderer Organe zu 56 bis 60°.

Vollständige Analysen liegen vor für das Nucleoalbumin der Schneckenleber und der Leukocyten, einzelne Angaben für die Körper aus Niere und Leber.

### 5. Mucinähnliche Nucleoalbumine.

Die hier anzuführenden Körper sind von den vorigen schwer deutlich abzugrenzen; sie haben die Eigentümlichkeit, sich physikalisch genau wie die eigentlichen Schleimsubstanzen, die Mucine und Mucoide, zu verhalten, d. h. die neutralen Ammoniak- oder Alkalisalze bilden zähe, fadenziehende Flüssigkeiten; durch Säuren werden sie gefällt,

---

[1]) W. D. Halliburton, The Proteids of Kidney and Liver Cells, Journ. of Physiol. **13**, 896 (1892); **9**, 229 (1888); Proteids of Nervous Tissues, ibid. **15**, 90 (1894). Derselbe und Gregor Brodie, Nucleoalbumins and Intravasc. Coagul., ibid. **17**, 135 (1894). Forrest, Red. Marrow, ibid. **17**, 174 (1894). F. Gourlay, Thyroid and Spleen, ibid. **16**, 23 (1894). — [2]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [3]) O. Hammarsten, Studien über Mucin usw., Pflügers Arch. **36**, 373 (1885). — [4]) Ingolf Lönnberg, Skandiv. Arch. f. Physiol. **3**, 1 (1890).

bei der Denaturierung, z. B. durch zu starke oder zu langdauernde Alkaliwirkung, langes Kochen oder lange fortgesetzte Alkoholbehandlung verlieren sie diesen Schleimcharakter. Koaguliert werden sie nicht. Ihre Kenntnisse verdanken wir Hammarsten[1]) und seinen Schülern Paijkull[2]) und Lönnberg[3]), die feststellten, daß die Schleimsubstanz, die von der Niere, der Gallenblase und der Gelenksynovia der Rinder abgesondert wird, kein Mucin ist, sondern ein Nucleoalbumin. Ebenso enthält der Harn dieser Tiere nur schleimiges Nucleoalbumin. Die Menschen- und Hundegalle[4]) enthält dagegen ein echtes Mucin. Ebenso hat Salkowski[5]) in der bei Coxitis aus dem menschlichen Hüftgelenk entleerten Flüssigkeit neben dem Nucleoalbumin ein Mucin, bzw. Mucoid gefunden.

Diese Körper haben alle einen ziemlich hohen Schwefelgehalt, sonst verschiedene Zusammensetzung. Sie enthalten kein Kohlehydrat; sie geben mit Pepsinsalzsäure ein Pseudonuclein; das Pseudonuclein des Synovialnucleoalbumins beträgt etwa 4 Proz. des Eiweißkörpers und hat einen Phosphorgehalt von etwa 5 Proz.

## 7. Histone.

Die Histone sind Eiweißkörper, die einen relativ hohen Gehalt an Basen haben und daher selbst einen überwiegend basischen Charakter annehmen[6]). Sie werden infolgedessen, und das ist ihre auffallendste Eigenschaft, von Alkalien gefällt, im Überschusse aber — wenigstens die meisten — wieder aufgelöst. In Säuren sind sie sehr leicht löslich; sie verhalten sich also umgekehrt wie die Eiweiße von saurem Charakter, die Globuline und Kaseine. Die Histone kommen als solche nicht frei vor, sondern nur gepaart mit einer „prosthetischen Gruppe", wie Kossel sie bezeichnet, bilden aber in dieser Form Körper, die zu den wichtigsten Zellbestandteilen überhaupt gehören, das Hämoglobin, einige Nucloproteide und andere.

Am längsten bekannt ist das Histon, das Kossel[7]) aus den roten Blutkörperchen der Gans dargestellt hat. Ferner gehören dazu das Histon aus den Leukocyten der Thymus von Lilienfeld und gewisse, in Verbindung mit Nucleinsäure auftretende Eiweißkörper aus den Sperma-

---

[1]) O. Hammarsten, Chemie der Synovia, Autoreferat in Malys Jahresber. f. Tierchem. **12**, 480 (1882). — [2]) L. Paijkull, Schleimsubstanz der Galle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 196 (1887). — [3]) J. Lönnberg, Eiweißkörper der Nieren und der Harnblase, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 1 (1890). — [4]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 182 (1903). — [5]) E. Salkowski, Virchows Arch. **132**, 304 (1893). — [6]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chim. de Paris, 3 Sér., t. 29, Nr. 14, 20. Juli 1903; A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [7]) A. Kossel, ibid. **8**, 511 (1884).

tozoen der Fische. Endlich wird meist auch das Globin hierher gerechnet, der Eiweißkörper des Hämoglobins; es weicht in seinen Reaktionen von den anderen Histonen etwas ab, enthält auch weniger Arginin, dafür aber die größte Menge Histidin unter den Eiweißkörpern.

Bang[1]) gibt fünf Reaktionen als charakteristisch für die Histone an. Es ist indessen zu bemerken, daß der deutlich basische Charakter der Körper wichtiger ist als das Auftreten oder Ausbleiben einzelner dieser Reaktionen, die nicht allen Körpern der Gruppe zukommen. Anderseits scheinen, analog wie bei den Globulinen, gelegentlich Verwechslungen mit dem Acidalbumin eines beliebigen Eiweiß vorgekommen zu sein, in dem das Eiweiß ja auch Base ist.

1. Die Histone werden aus ihrer wässerigen Lösung durch Ammoniak gefällt. Diese Reaktion ist die prinzipiell wichtigste und hat zur Entdeckung der Histone geführt[2]). Nach v. Fürth[3]) wird zwar auch das Myogen durch Ammoniak gefällt, und die Acidalbumine verhalten sich ähnlich, aber es kann die Fällung dieser Körper, die im geringsten Überschuß von Ammoniak sich löst, und niemals vollständig ist, mit dem massenhaften, dichten Niederschlage nicht verwechselt werden, den Ammoniak in Histonlösungen hervorruft. — In überschüssigem Ammoniak sind die Histone löslich, noch leichter in einem Überschusse von freien Alkalien. Die Mengenverhältnisse, bei denen Fällung und Lösung auftreten, sind bei den einzelnen Histonen verschieden. — Von dem Thymushiston und dem der Makrele gibt Bang an, die Ammoniakfällung sei vollständig nur bei Salzgegenwart, und hat dies genauer untersucht. Für die anderen Histone gelten Bangs Angaben nicht, und auch bei dem Thymushiston nicht uneingeschränkt.

2. Die Histone werden nur bei Salzgegenwart durch Kochen koaguliert, und auch dann handelt es sich nicht um eine eigentliche Koagulation; denn wenn man den Niederschlag in Säuren löst und neutralisiert, so bleibt er in Lösung, ist also nicht zu Acidalbumin geworden, sondern kann ein zweites Mal durch Erhitzen ausgefällt werden. Inwieweit hier ein Unterschied von den anderen Eiweißkörpern vorliegt, und welche Rolle dabei der Gehalt der Lösung an Säure oder Alkali spielt, ist nicht zu übersehen.

3. Mit Salpetersäure geben die Histone in der Kälte einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen löst und beim Abkühlen wiederkehrt, d. h. sie geben die sonst für die Albumosen als charakteristisch angesehene Reaktion; ihr Entdecker Kossel stellte sie daher anfangs auch zu den Albumosen.

4. Während die übrigen Eiweißkörper durch die sogenannten Alkaloidreagentien nur bei saurer Reaktion gefällt werden, ist dies bei

---

[1]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 463 (1897). — [2]) A. Kossel, ibid. 8, 511 (1884); 32, 81 (1901). — [3]) O. v. Fürth, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 36, 231 (1895).

den Histonen auch in neutraler Lösung der Fall[1]). Sie werden also durch phosphorwolframsaures und phosphormolybdänsaures Natron, durch pikrinsaures Natron, durch Ferrocyankalium gefällt; das Globin wird durch einen Überschuß gelöst, aber wohl nur infolge der entstehenden alkalischen Reaktion. Das Makrelen-Histon wird auch bei schwach alkalischer Reaktion gefällt, ebenso wie die Protamine. Diese charakteristische Reaktion der Histone ist ein Ausdruck ihres basischen Charakters, der sie weniger stark hydrolysiert werden läßt als die anderen Eiweißkörper.

5. Neutrale Lösungen von Histon geben mit salzarmen Lösungen von Ovalbumin, Kasein und Serumglobulin einen Niederschlag, ebenso natürlich auch mit Eiereiweiß und Blutserum. Der Niederschlag enthält auf 1 Tl. Histon 2 Tle. Kasein und Serumglobulin und 1 Tl. Ovalbumin. Er ist in Säuren und Alkalien löslich und wird auch bei Salzgegenwart durch Alkalien, z. B. Ammoniak, nicht gefällt.

Die letzten beiden Reaktionen, das Gefälltwerden durch die Alkaloidreagentien bei neutraler bzw. alkalischer Reaktion, und die eiweißfällenden Eigenschaften sind den Histonen mit den Protaminen gemeinsam und außerdem, wie Kutscher[2]) und Bang gefunden haben, auch einer oder einigen Substanzen, die aus Fibrin und anderen Eiweißkörpern bei der Pepsinverdauung entstehen und zu der Klasse der Albumosen gehören.

Dann haben die Histone noch eine Reihe anderer Eigenschaften gemeinsam.

6. Sie werden nicht nur aus alkalischer, sondern auch aus neutraler oder saurer Reaktion durch geringe Salzmengen gefällt, verhalten sich also wie Acidalbumin (Bang, Huiskamp[3]).

7. Der hohe Stickstoff- und hohe Basengehalt entspricht ihrem ganzen Charakter als Basen; der Schwefelgehalt ist niedrig.

Im übrigen sind die Fällungsreaktionen die gewöhnlichen der Eiweißkörper. Äther, auch in kleinen Mengen hinzugefügt, scheidet das Histon in leichten, auf der Ätherschicht schwimmenden Massen ab[4]). Aussalzungsgrenzen, Farbenreaktionen, Spaltungsprodukte und Spaltbarkeit sind bei den einzelnen Körpern sehr verschieden. Nur geben alle die Schwefelbleireaktion nicht oder schwach. Zu erwähnen ist endlich, daß Kossel[5]) aus Protamin und Eiweiß Niederschläge erhielt, die alle Eigenschaften der Histone besaßen.

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 165 (1898); Derselbe u. F. Kutscher, ibid. 31, 165 (1900); A. Mathews, ibid. 23, 399 (1897); J. Bang, ibid. 27, 463 (1899); 32, 79 (1900). — [2]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 115 (1897). — [3]) W. Huiskamp, ibid. 32, 145 (1901); 34, 32 (1901). — [4]) R. Ehrström, ibid. 32, 350 (1901). — [5]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176 (1896).

### 1. Das Histon aus den Leukocyten der Thymusdrüse.

Lilienfeld[1]) extrahierte Thymusdrüsen mit Wasser und fällte aus der Lösung mit Essigsäure ein Nucleoproteid, das Nucleohiston. Wenn er dieses mit Salzsäure von 0,8 Proz. behandelte, fiel ein Nuclein aus, und es blieb Histon in Lösung, das dann mit Ammoniak gefällt werden konnte. Dies leicht zugängliche Histon ist seitdem von Kossel und Kutscher[2]), Fleroff[3]), Bang[4]), Malengreau[5]) und Huiskamp[6]) untersucht worden.

Malengreau und Huiskamp unterscheiden durch Löslichkeit und Phosphorgehalt zwei Nucleoproteide, die auch verschiedene Histone liefern; ob das von Fleroff dargestellte Parahiston mit einem von diesen identisch[4]) oder ein Körper ganz anderer Art ist, steht dahin. Es weicht durch seine Eigenschaften, seinen hohen Schwefelgehalt und seine Spaltungsprodukte, die Kossel und Kutscher untersuchten, stark von den anderen Histonen ab. Im übrigen soll auf die Verhältnisse der Thymus-Nucleohistone erst bei den Nucleoproteiden eingegangen werden.

Folgende Analysen des Histons liegen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | |
|---|---|---|---|---|
| 52,34 | 7,31 | — | — | Lilienfeld |
| 52,37 | 7,7 | 18,35 | 0,62 | Fleroff |
| — | — | 18,35 | — | Bang |

Die Spaltungsprodukte s. S. 46, Nr. 37. Interessant ist der sehr hohe Arginingehalt und der ebenfalls hohe Gehalt an Tyrosin. Das Thymus-Histon ist leicht verdaulich und wird sogar von Erepsin angegriffen[7]).

### 2. Das Globin.

Das Globin ist der, oder jedenfalls der hauptsächlichste, Eiweißbestandteil des Hämoglobins. Es ist länger bekannt, unter anderen von Preyer[8]) beschrieben worden, von dem auch der Name herrührt; aber erst Schulz[9]) stellte es rein dar und erkannte es als Histon.

[1]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [2]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [3]) A. Fleroff, ibid. **28**, 307 (1899). — [4]) J. Bang, ibid. **27**, 463 (1899); **30**, 508 (1900); **31**, 407 (1900); Hofmeisters Beiträge **4**, 115 u. 331 (1903); vgl. auch A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 520 (1900); **31**, 410 (1900). — [5]) F. Malengreau, La Cellule, **17**, 339 (1900). — [6]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901); **39**, 55 (1903). — [7]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [8]) W. Preyer, Pflügers Archiv **1**, 395 (1868); Derselbe, Die Blutkristalle, Jena 1871. — [9]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898).

Das Globin zeichnet sich vor den anderen Histonen dadurch aus, daß es durch eine besonders geringe Menge Ammoniak und Alkali gefällt, aber ebenso schon durch einen sehr geringen Überschuß wieder gelöst wird, bei stärkerem Überschusse sogar bei Gegenwart eines Ammoniaksalzes. Die prozentische Zusammensetzung ist nach Schulz:

C 54,97, H 7,2, N 16,89, S 0,42, O 20,52.

Die Spaltungsprodukte s. S. 42, Nr. 1. Bemerkenswert ist der hohe Gehalt an Histidin, auch an Leucin. Da man das Globin leicht aus dem Hämoglobin gewinnt, und dies von allen Eiweißen am besten rein zu erhalten ist, hat man das Globin sehr oft zu Verdauungs-[1]) und Spaltungsversuchen benutzt, und es ist nächst einigen Protaminen das am vollkommensten aufgelöste Eiweiß. Nach Schulz[2]) ist es für Pepsin und Trypsin ungewöhnlich leicht verdaulich, was mit dem geringen Gehalt an Tyrosin, hohen an Phenylalanin nicht übereinstimmt. Für Erepsin ist es im Gegenteil unangreifbar[3]).

### 3. Das Histon aus den roten Blutkörperchen der Gans.

Es wurde, als erstes Histon, von Kossel[4]) entdeckt und beschrieben und ebenfalls durch Zerlegen seines nucleinsauren Salzes mittels Salzsäure gewonnen. Die prozentische Zusammensetzung von Kossels Präparaten schwankte, doch war der Stickstoffgehalt hoch, über 18 Proz., der Schwefelgehalt nur 0,5 Proz.

Mit dem Globin kann dies Histon nichts zu tun haben, da es in den Kernen, das Hämoglobin nur im Plasma der Zellen vorhanden ist.

### 4. Histon aus den Hoden von Fischen und anderen Tieren.

Miescher[5]) fand in unreifen Lachshoden, in Verbindung mit Nucleinsäure, einen Körper, den er als eine Albumose ansah, der aber wohl zu den Histonen zu rechnen ist. Bang[6]) stieß in den unreifen Hoden der Makrele auf einen Körper, der die größte Ähnlichkeit mit der Mieschers Albumose hat, und den er Scombron genannt hat. Doch sind die Endungen auf -on wohl besser für die peptonartigen Umwandlungsprodukte der Protamine zu reservieren. Beide Histone werden bei der Reifung zu Protaminen, Salmin und Scombrin. Die Spermatozoen anderer Fische hingegen, des Kabeljaus (Gadus morrhua[7]) und der Quappe (Lota vulgaris)[8]), sowie des Seeigels Arbacia pustulosa[9]) enthalten auch in reifem Zustande kein Protamin, sondern Histone.

---

[1]) S. Salaskin u. K. Kowalewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 571 (1903). — [2]) F. N. Schulz, ibid. 24, 449 (1898). — [3]) O. Cohnheim, ibid. 35, 134 (1902). — [4]) A. Kosssel, ibid. 8, 511 (1884). — [5]) F. Miescher (u. O. Schmiedeberg), Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. 37, 1 (1896). — [6]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 463 (1899). — [7]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. 31, 165 (1900). — [8]) R. Ehrström, ibid. 32, 350 (1900). — [9]) A. Mathews, ibid. 23, 399 (1897).

Von Analysen liegen folgende vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 51,21 | 7,6 | 17.64 | — | Salmo-Histon | Miescher |
| 49,86 | 7,23 | 19,79 | 0,79 | Scomber-Histon | Bang |
| — | — | 16,48 | — | Lota-Histon | Ehrström |
| — | — | 18,65 | — | Gadus-Histon | Kossel u. Kutscher |
| — | — | (15,91 | — | Arbacinsulfat | Mathews) |

Die Spaltungsprodukte von Lota- und Gadushiston s. S. 46, Nr. 38 und 39. Auch hier ist der hohe Argiringehalt bemerkenswert; das Lota-Histon gibt eine starke Reaktion nach Molisch, das Scomber-Histon eine solche nach Millon.

Das Scomber-Histon (und der Mieschersche Körper) zeichnet sich vor den anderen Histonen dadurch aus, daß es auch bei Abwesenheit von Salzen durch einen Überschuß von Ammoniak nicht wieder gelöst werden kann, daß die Fällung mit Ammoniak keine vollständige ist, und daß es durch Quecksilberchlorid nicht gefällt wird. — Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind bei dem Lota-Histon 4,1 und 4,9.

Die Spermatozoen der Säugetiere enthalten nach Miescher und Mathews weder Histon noch Protamin, sondern andere Eiweißkörper.

## 8. Die Protamine.

Miescher[1]) fand 1874 in den reifen Spermatozoen des Lachses eine Base, die er Protamin nannte. Aufgenommen wurden Mieschers Untersuchungen durch Kossel[2]), der die Protamine zu einer der bestgekannten Gruppe der Eiweißkörper gemacht hat. Durch ihn und seine Schüler sind in den Spermatozoen mehrerer Fische Protamine gefunden worden, die untereinander große Ähnlichkeit zeigen, und die Kossel je nach dem Tiere, von dem sie stammen, als Salmin, Sturin, Clupein, Scombrin usw. bezeichnet.

Die Protamine bilden eine gut abgegrenzte Gruppe, die von der

[1]) F. Miescher, Die Spermatozoen einiger Wirbeltiere, Verh. d. naturf. Ges. zu Basel VI, 138 (1874); J. Piccard, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 7, II, 1714 (1874); Mieschers Nachlaß, herausgegeben von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 37, 1 (1896). — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176 (1896); 25, 165 (1898); 26, 588 (1899); Bull. Soc. chim. de Paris, 3. Sér., t. 29, Nr. 14; 20. Juli 1903; Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, III, 3214 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 311 (1903); A. Kossel u. A. Mathews, ibid. 25, 190 (1898); A. Kossel u. F. Kutscher; ibid. 31, 165 (1900); D. Kurajeff, ibid. 26, 524 (1899); 32, 197 (1901); N. Morkowin, ibid. 28, 313 (1899); W. H. Thompson, 29, 1 (1899); M. Goto, 37, 84 (1902); A. Kossel u. H. D. Dakin, 40, 565 (1903).

Mehrzahl der übrigen Eiweißkörper nicht unerheblich abweicht. Sie sind schwefelfrei und enthalten sehr viel mehr Stickstoff und weniger Kohlenstoff als die anderen Eiweiße. Den Grund hat Kossel gefunden: die Protamine enthalten in ganz überwiegendem Maße die basischen Spaltungsprodukte, insbesondere das stickstoffreiche Arginin, das bei den genau untersuchten 58 bis 84 Proz. der Spaltungsprodukte ausmacht. Dafür treten die Monoaminosäuren völlig zurück; Tyrosin enthält nur das Cyclopterin und nur Aminovaleriansäure, Pyrrolidinkarbonsäure und Serin konnten einigemal gefunden werden, Leucin und Glutaminsäure, die sonst am reichlichsten vorhanden sind, scheinen ganz zu fehlen. Die Bausteine, aus denen sich die Protamine aufbauen, können ebenso zahlreich sein wie die der anderen Eiweiße, aber sie sind weniger verschieden als sonst, die einzelnen wiederholen sich gleichmäßiger. Deshalb gelingt die Auflösung der Protamine in ihre Spaltungsprodukte so sehr viel leichter als bei den anderen Eiweißkörpern, und das ist der Grund, weshalb Kossel sie als einfachste Eiweißkörper bezeichnet und in den Mittelpunkt des Systems stellt.

Diese letzten Untersuchungen Kossels haben ergeben, daß die Protamine doch auch verschiedene Monoaminosäuren enthalten. Damit verwischt sich die Grenze gegen die anderen Eiweißkörper immer mehr, und da die Histone in jeder Beziehung, chemisch wie genetisch, einen Übergang bilden, so wäre es willkürlich, die Protamine nicht zu den Eiweißkörpern zu rechnen. Man muß sie vielmehr als wirkliche Eiweißkörper auffassen, die sich nur durch eine Reihe bestimmter Eigenschaften als besondere Gruppe darstellen, und denen einige der Reaktionen und der diese bedingenden Gruppen der meisten Eiweißkörper so gut fehlen, wie dem Leim und der Heteroalbumose das Tyrosin und Tryptophan, dem Kasein und Globin das Glykokoll.

Die freien Protamine sind schwer rein zu erhalten, bequemer sind die Sulfate darzustellen. Sie sind teils direkt analysiert worden, teils werden sie (Goto) in die Chloride überführt und diese in methylalkoholischer Lösung mit Platinchlorid gefällt. Auch Miescher stellte bereits das Platinchloriddoppelsalz des Salmins dar. Die letzten Analysen stammen von Goto. Er fand:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | Pt Proz. | Cl Proz. | O Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22,96 | 4,22 | 14,83 | 24,73 | 26,56 | 6,7 | Salmin | (Lachs, Salmo salar) |
| 22,81 | 4,30 | 12,59 | 24,64 | 26,57 | 9,09 | Clupein | (Hering, Clupea harengus) |
| 23,49 | 4,75 | 13,57 | 24,09 | 25,99 | 8,11 | Scombrin | (Makrele, Scomber scombrus) |
| 24,32 | 4,49 | 14,20 | 23,10 | 25,42 | 8,47 | Sturin | (Stör, Acipenser sturio) |

Für das Clupein berechnet sich die Zusammensetzung:

C 47,24, H 8,14, N 25,72, O 18,9 Proz.

Goto berechnet hieraus die Minimalformeln:

$C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ . . . . . Salmin,
$C_{30}H_{62}N_{14}O_9$ . . . . . Clupein,
$C_{32}H_{72}N_{16}O_8$ . . . . . Scombrin.
$C_{34}H_{71}N_{17}O_9$ . . . . . Sturin.

Diese Formeln sollen natürlich nur als vorläufige Orientierung dienen; die früheren Analysen von Miescher, Piccard und Kossel zeigen größere oder kleinere Abweichungen. Es scheint, als ob mehrere ähnliche, aber nicht identische Körper in den Spermatozoen derselben Fischart nebeneinander vorkommen könnten. „Abgeschlossen ist die Frage nach der prozentischen Zusammensetzung der Protamine noch nicht“ (Goto).

Die Spaltungsprodukte sind in der Tabelle S. 47, Nr. 40 bis 46, aufgeführt. Das Überwiegen der Basen ist schon besprochen; im übrigen zeigen die einzelnen Körper große Unterschiede. Salmin, Sturin und Clupein sind von allen Eiweißkörpern am vollständigsten aufgelöst.

Von den Fällungsreaktionen des Eiweiß ist zu bemerken, daß die Protamine durch Erhitzen nicht koaguliert werden können. Dagegen zeigen sie beim Stehen Veränderungen, die auf eine Art Denaturierung schließen lassen. Durch die Alkaloidreagentien werden die Protamine, ebenso wie die Histone, nicht nur bei saurer, sondern auch bei neutraler Reaktion gefällt; die Protamine unterscheiden sich aber von den meisten Histonen noch dadurch, daß sie auch bei alkalischer Reaktion gefällt werden; sie sind eben noch stärkere Basen, und die Reihe: Eiweiß — Histon — Protamin ist hier sehr deutlich.

Die Protamine werden also gefällt durch phosphorwolfram- und wolframsaures Alkali, Ferro- und Ferricyankalium, Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium, pikrinsaures Alkali, Quecksilberchlorid, Quecksilbernitrat, Platinchlorid, Goldchlorid und andere Schwermetallsalze. Ferner geben sie mit Eiweiß und mit primären Albumosen Niederschläge, die nach Kossel große Ähnlichkeit mit den Histonen haben. Durch Ammonsulfat und Kochsalz werden die Protamine ausgesalzen. Die genaueren Fällungsgrenzen sind nicht bestimmt.

Von den Salzen ist außer den genannten das Pikrat, von dem Scombrin auch das Chromat bekannt[1]). Das Clupeinsulfat ist in heißem Wasser leicht löslich, 100 Teile kaltes Wasser lösen 1,62 Teile; beim Abkühlen auf + 2° oder beim Zusatz von Äther scheidet sich das Protaminsulfat als dunkles Öl ab. Auch den Brechungskoeffizienten und die spezifische Drehung des Clupeinsulfats hat Kossel[2]), des Scombrinsulfats Kurajeff[1]) bestimmt.

[1]) D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 524 (1899). — [2]) A. Kossel, ibid. 22, 176 (1896).

Durch Pepsin wird das Protamin nicht angegriffen [1]), durch Trypsin [1]) und Erepsin [2]) dagegen in kristallinische Spaltungsprodukte zerlegt. Als Zwischenprodukt entstehen dabei Protone, peptonartige Körper, die sich von den Protaminen durch ihre rein rote Biuretreaktion und durch den Mangel des eiweißfällenden Vermögens unterscheiden [3]). In der prozentischen Zusammensetzung und den Spaltungsprodukten fand Goto keine deutlichen Unterschiede zwischen Protaminen und Protonen. Bei der Aufspaltung des Clupeins durch Salzsäure fand Goto eine Vermehrung, bei der durch Schwefelsäure eine Verminderung der Alkaleszenz. Über die Beziehungen der Protone zu dem Kyrin s. S. 71.

Wie Thompson [4]) gefunden hat, haben die Protamine ähnliche toxische Wirkungen wie die Verdauungsalbumosen. Die Toxizität ist eine große; von Salmin, Scombrin und Clupein genügen 15 bis 18 mg pro Kilo Hund, um den Tod herbeizuführen, vom Sturin 20 bis 25 mg. Auch die Spaltungsprodukte der Protamine, die Protone, sind noch toxisch, aber sehr viel weniger. Ob diese Giftigkeit den Protaminen selbst zukommt, oder wie bei den Albumosen (s. dort) durch eine Beimengung bedingt wird, steht nicht fest.

Genauer untersucht sind außer den vier angeführten noch die Protamine aus den Spermatozoen des Seehasen (Cyclopterus lumpus), das Cyclopterin, von Morkowin [5]), das des Scherg (Acipenser stellatus), das Acipenserin, von Kurajeff [6]), zwei Protamine aus Karpfensperma (Cyprinus carpio), das Cyprinin $\alpha$ und $\beta$, von Kossel und Dakin [7]). Protamine sind enthalten auch in dem Sperma der Bachforelle [8]) (Salmo fario), des Schnäpels [8]) (Coregonus oxyrhynchus), des Welses [6]) (Silurus glanis) und des Hechtes [9]) (Esox lucius).

Endlich hat Ruppel [10]) aus Tuberkelbazillen einen Körper isoliert, das Tuberkulosamin, das dort in Verbindung mit einer Nucleinsäure vorkommt und die Eigenschaften eines Protamins besitzt. Nencki hat seinerzeit in Fäulnis- [11]) und Milzbrandbazillen [12]) schwefelfreie Eiweißkörper gefunden. Ob dieselben hierher gehören, ist aber nicht zu ersehen.

---

[1]) A. Kossel u. A. Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 190 (1898). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [3]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1902). — [4]) W. H. Thompson, ibid. **29**, 1 (1899). — [5]) N. Morkowin, ibid. **28**, 313 (1899). — [6]) D. Kurajeff, ibid. **32**, 197 (1901). — [7]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **40**, 565 (1903). — [8]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896). — [9]) D. Kurajeff, ibid. **32**, 197 (1901). — [10]) W. G. Ruppel, ibid. **26**, 218 (1898). — [11]) M. Nencki u. F. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. (2) **20**, 443 (1879). — [12]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 2605 (1884).

# II. Die Proteide.

Die Proteide sind Verbindungen eines oder mehrerer Eiweißkörper mit einem Körper, der kein Eiweiß ist, einer „prosthetischen Gruppe[1])". Diese letztere bedingt ihre besonderen Eigenschaften und ihre Einteilung.

## 1. Nucleoproteide.

Die Nucleoproteide sind von Miescher[2]) und Plósz[3]) als Bestandteile des Zellkerns entdeckt worden. Sie bestehen aus Eiweiß und Nucleinsäure.

### a) Nucleinsäure.

Die Nucleinsäuren sind phosphor- und stickstoffhaltige, aber schwefelfreie organische Säuren von noch unbekannter Konstitution, aber zum größeren Teil bekannten Spaltungsprodukten. Im Jahre 1874 fand Miescher[4]) in den Spermatozoen des Lachses einen phosphorhaltigen, sauren Körper, den er Nuclein nannte. Altmann[5]) stellte 1889 aus allen Nucleoproteiden die „Nucleinsäure" dar und erwies ihre Identität mit dem Mieschersehen Nuclein. Die Erforschung der Nucleinsäure verdanken wir wesentlich Kossel[6]) und seiner Schule.

Die Spaltungsprodukte der Nucleinsäure sind

#### 1. Phosphorsäure.

Sie ist ein konstantes und charakteristisches Spaltungsprodukt der Nucleinsäuren. Über ihre Bindung ist nichts bekannt; ob die „Plas-

---

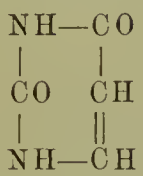
[1]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1891, S. 181; 1893, S. 157. — [2]) F. Miescher, Chemische Zusammensetzung der Eiterzelle. Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 441 (1871). — [3]) P. Plósz, Kerne der Vogel- und Schlangenblutkörperchen, ibid., S. 461 (1871). — [4]) F. Miescher, Verh. d. naturforsch. Ges. in Basel, 6, Heft 1, 138 (1874). — [5]) R. Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 524. — [6]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 7 (1882); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; Liebreichs Enzyklopädie, III. Bd. „Nucleinstoffe". (In beiden Arbeiten Zusammenfassung.) A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, II, 2215 (1894). Die übrigen Arbeiten sind im folgenden an den entsprechenden Stellen zitiert.

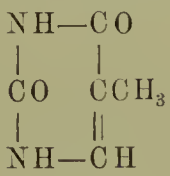
minsäure", eine Metaphosphorsäure aus Hefe Beziehungen zur Nucleinsäure hat, steht dahin[1]).

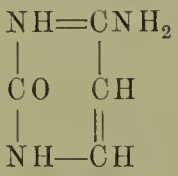
## 2. Pyrimidinderivate.

Es sind drei einfache Pyrimidinderivate aus Nucleinsäuren bekannt:

1. Uracil oder 2,6-Dioxypyrimidin.
2. Thymin oder 5-Methyl-2,6-dioxypyrimidin.
3. Cytosin oder 6-Amino-2-oxypyrimidin.


Uracil


Thymin


Cytosin.

Das Uracil ist zuerst von Ascoli[2]) aus Hefe dargestellt, seine Konstitution ist von Steudel[3]) ermittelt, von E. Fischer[4]) durch die Synthese bestätigt worden. Es kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln, sublimiert nicht unzersetzt, ist in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer, in Alkohol und Äther kaum, in Ammoniak leicht löslich. Es wird durch Phosphorwolframsäure und durch Quecksilbersulfat gefällt.

Das Thymin ist von Kossel[5]) entdeckt, von seinen Schülern Jones[6]) und Gulewitsch[7]) beschrieben worden. Die Konstitution wurde von Steudel[3]) ermittelt und von E. Fischer[4]) durch die Synthese bestätigt. Es kristallisiert in kleinen Nadeln oder dendritischen Blättchen, die dem rhombischen System angehören. Das Thymin wird von Silbernitrat, Salzsäure und Salpetersäure nicht gefällt, dagegen von Silbernitrat und Barythydrat oder Ammoniak, das im Überschusse löst. In kaltem Wasser ist es wenig, in heißem leicht löslich und kann daher gut aus Wasser umkristallisiert werden. Bei vorsichtigem Erhitzen sublimiert es, bei stärkerem schmilzt es über 290°. Das Thymin ist identisch mit dem von Mieseher und Schmiedeberg beschriebenen Nucleosin.

Das Cytosin ist von Kossel und Neumann[8]) entdeckt worden. Die Konstitution wurde von Kossel und Steudel[9]) ermittelt und

[1]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 426 (1899). — [2]) Derselbe, ibid. **31**, 161 (1900). — [3]) H. Steudel, ibid. **30**, 539 (1900); **32**, 241 (1901). — [4]) E. Fischer u. G. Roeder, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3751 (1901). — [5]) A. Kossel u. A. Neumann, ibid. **26**, 2753 (1893); Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 188 (1896); A. Kossel und H. Steudel, ibid. **29**, 303 (1900). — [6]) W. Jones, ibid. **29**, 20 (1899); **29**, 461 (1900). — [7]) W. Gulewitsch, ibid. **27**, 292 (1899). — [8]) A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2215 (1894). — [9]) A. Kossel u. H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 177 (1902); **37**, 377 (1903); **38**, 49 (1903). (Daselbst genaue Beschreibung.)

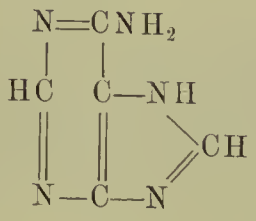
von Wheeler und Johnson[1]) durch die Synthese bestätigt. Die Löslichkeitsverhältnisse ähneln denen des Thymins; zur Darstellung diente die Fällung mit Silbernitrat und Baryt[2]), zur Analyse das Doppelsalz mit Platinchlorid.

### 3. Purinderivate.

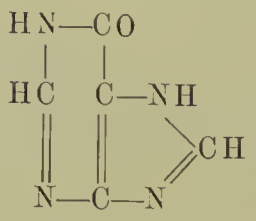
Sie sind viel länger bekannt als die einfachen Pyrimidinderivate. Kossel fand unter den Spaltungsprodukten der Nucleinsäure zuerst das Hypoxanthin[3]), später auch Xanthin, Guanin und Adenin[4]).

Diese vier Basen sind:

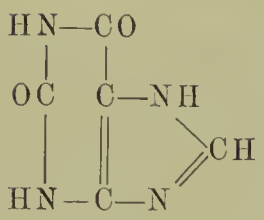
$C_5H_5N_5$, das Adenin oder 6-Aminopurin,
$C_5H_5N_5O$, das Guanin oder 2-Amino-6-oxypurin,
$C_5H_4N_4O$, das Hypoxanthin oder Sarkin oder 6-Oxypurin,
$C_5H_4N_4O_2$, das Xanthin oder 2,6-Dioxypurin.



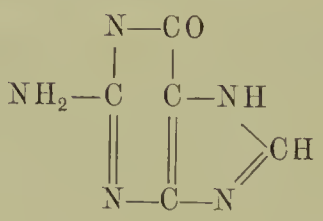
Adenin.



Hypoxanthin.



Xanthin.



Guanin.

Diese Purinderivate kommen im Tierkörper nur in den Nucleinsäuren, bzw. als deren Spaltungsprodukte vor und werden daher auch Nucleinbasen genannt; auch heißen sie Alloxurbasen oder Xanthinbasen. Ihr Verhalten im Stoffwechsel ist Jahre hindurch sehr vielfach, wenn auch mit unzulänglichen Mitteln, untersucht worden, da man sie mit der ihnen chemisch nahestehenden Harnsäure (2, 6, 8-Trioxypurin) in Beziehung setzen wollte. Eine Vermehrung unserer Kenntnisse haben diese Arbeiten nicht gebracht, und es ist heute weder Ort noch Art der Harnsäurebildung im Säugetierkörper bekannt[5]).

---

[1]) H. L. Wheeler u. T. B. Johnson, Americ. Chem. Journ. **29**, 492 (1903). Nach Chem. Centr. 1903, I, S. 1310. — [2]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 170 (1903). — [3]) A. Kossel, ibid. **4**, 290 (1880). — [4]) Derselbe, ibid. **7**, 7 (1882); **10**, 248 (1886); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; Derselbe u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [5]) F. Kutscher u. Seemann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, III, 3023 (1903); H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 285 (1901); **39**, 136 (1903); F. Soetbeer, ibid. **40**, 25 (1903).

### 4. Pentosen.

Sie wurden von Kossel[1]) in der Nucleinsäure entdeckt, dann von Hammarsten[2]), Bang[3]) u. a. regelmäßig gefunden. Wie Neuberg[4]) festgestellt hat, ist die Pentose der Pankreasnucleinsäure l-Xylose, und ebenso die der Leber[5]). Die anderen Pentosen sind noch nicht bestimmt.

### 5. Lävulinsäure.

Auch sie wurde von Kossel[6])[7]) und seinen Schülern[8]) gefunden. Da sie nicht aus einer Pentose, sondern nur aus einer Hexose stammen kann, beweist sie das Vorkommen einer solchen neben der Pentose in den Nucleinsäuren aus Thymus und aus Störsperma[8]).

Ferner haben Kossel und Neumann[7]), Neumann[8]) und Bang[10]) Ammoniak, und Kossel und Neumann[7]) und Neumann[9]) Ameisensäure gefunden, die aber wohl beide auf sekundären Reaktionen beruhen[11]). Die einfachen Pyrimidinderivate sind dagegen sicher primäre Spaltungsprodukte, die nicht aus den Purinen entstehen. Der Fund Bangs[11]), daß die Pankreasnucleinsäure Glycerin enthalte, ist bisher nicht bestätigt worden.

Die Anzahl der Purinbasen in einem Molekül Nucleinsäure ist nicht bekannt. Es kann ebensowohl vier Nucleinsäuren geben, deren jede nur eine Base enthält, und die in den Organen meist im Gemenge vorkommen[12]), wie es aber auch möglich ist, daß eine Nucleinsäure etwa Adenin und Guanin enthält[13]). Von den Pyrimidinderivaten gilt das gleiche. Ebenso können vielleicht die einzelnen Purinbasen aus einander entstehen (s. u. S. 218). Es kann daher einstweilen nur das Vorkommen der Spaltungsprodukte in den einzelnen Organen angegeben werden. Die Phosphorsäure, die überall gefunden wird, ist nicht mit aufgeführt, und ebensowenig die Pentose, die auch meist vorhanden zu sein scheint.

Die in der nachfolgenden Tabelle nicht aufgeführten Körper brauchen darum den betreffendem Nucleinsäuren nicht zu fehlen; meist ist nicht nach ihnen gesucht worden. Außerdem sind nun noch in einer großen Reihe von Organen einzelne Spaltungsprodukte, insbesondere Purinbasen gefunden worden, so von Kossel[14]) alle damals bekannten

---

[1]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181; 1893, S. 157 (Verhandlungen der physiol. Gesellschaft). — [2]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1893). — [3]) J. Bang, ibid. **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900). — [4]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem Ges. **35**, II, 1467 (1902). — [5]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 475 (1903). — [6]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157. — [7]) Derselbe und A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [8]) Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898). — [9]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 374. — [10]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1898). — [11]) Derselbe, ibid. **31**, 411 (1900). — [12]) A. Kossel und A. Neumann, ibid. **22**, 74 (1896). — [13]) O. Schmiedeberg, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. **43**, 57 (1899). — [14]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 7 (1882).

| | Uracil | Thymin | Cytosin | Guanin | Adenin | Xanthin | Hypoxanthin | Lävulinsäure |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sperma, Lachs . . . | — | [21]) | — | [4]) | [4]) | [4]) | [4]) | — |
| „ Stör . . . . | — | [6]) | [17]) | — | — | — | — | [1]) |
| „ Hering . . . | [16]) | [5]) | [18]) | — | — | — | — | — |
| „ Stier (u. Eber) | — | — | — | [4]) | [4]) | [4]) | [4]) | — |
| Thymus . . . . . | [16]) | [2]) [3]) | [3]) [17]) [18]) | [15]) | [3]) [4]) | [20]) | [4]) | [3]) |
| Nebennieren . . . . | — | — | — | [14]) | [14]) | — | — | — |
| Pankreas . . . . . | — | — | — | [12]) | [4]) | [4]) | [4]) | — |
| Weizenembryo . . . | [22]) | — | [23]) | [22]) | [22]) | — | — | — |
| Hefe . . . . . | [7]) | [3]) | [19]) | [8]) | [8]) | [11]) | [10]) | [9]) |

Basen in Milz, Niere, Leber, Hoden, Gehirn, Blut und Muskel, besonders reichlich im leukämischen Blut und im embryonalen Muskel. Pekelharing[24]) fand Xanthin im Nucleoproteid des Magensaftes, Inoko[25]) unter Kossels Leitung Adenin in den roten Blutkörperchen der Gans, Kossel und Neumann[3]) Thymin in der Milch, Grund[26]) Pentosen in Pankreas, Leber, Thymus, Schilddrüse, Speicheldrüse, Milz, Gehirn und Muskel, Araki[27]) Lävulinsäure in einer Nucleinsäure der Darmschleimhaut, Hammarsten[28]) ein Kohlehydrat in der Milchdrüse.

Eine große Anzahl von Nucleinsäuren und ihren Spaltungsprodukten hat Levene[29]) beschrieben.

Ein Bild von dem Aufbau der Nucleinsäuren kann man sich nach

---

[1]) A. Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898). — [2]) A. Kossel und A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, III, 2753 (1893). — [3]) Dieselben, ibid. **27**, II, 2215 (1894). — [4]) Yoshito Inoko, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 540 (1893). — [5]) W. Jones, ibid. **29**, 461 (1900). — [6]) A. Kossel, ibid. **22**, 188 (1896). — [7]) A. Ascoli, ibid. **31**, 161 (1900). — [8]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181. — [9]) Derselbe, ibid. 1893, S. 157. — [10]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 290 (1879). — [11]) Derselbe, ibid. **4**, 290 (1880). — [12]) J. Bang, ibid. **26**, 133 (1898). — [13]) Derselbe, ibid. **31**, 411 (1900). — [14]) W. Jones and G. H. Whipple, Americ. Journ. of Physiol. **7**, 423 (1902) (Malys Jahresber. 1902, S. 45). — [15]) A. Kossel u. A. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 74 (1896). — [16]) A. Kossel u. H. Steudel, ibid. **37**, 245 (1903). — [17]) Dieselben, ibid. **37**, 177 (1903). — [18]) Dieselben, ibid. **37**, 377 (1903). — [19]) Dieselben, ibid. **38**, 49 (1903). — [20]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl. S. 552. — [21]) F. Miescher und O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. und Pharm. **37**, 1 (1896). — [22]) T. B. Osborne und J. F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902). — [23]) H. L. Wheeler u. T. B. Johnson, Amer. Chem. Journ. **29**, 505. Nach Chem. Centr. 1903, I, S. 1311. — [24]) C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 8 (1902). — [25]) Y. Inoko, ibid. **18**, 57 (1893). — [26]) G. Grund, **35**, 111 (1902). — [27]) T. Araki, ibid. **38**, 98 (1903). — [28]) O. Hammarsten, ibid. **19**, 19 (1893). — [29]) P. A. Levene, ibid. **32**, 541 (1901); **37**, 402 (1903); **38**, 80 (1903); **39**, 4 und 133 (1903).

den vorliegenden Daten noch nicht machen, zumal quantitative Bestimmungen der Spaltungsprodukte meist mangeln. Nach Bang enthält die Pankreasnucleinsäure etwa 30 Proz. Pentose und mindestens ebensoviel Guanin. Die Pyrimidinderivate scheinen in geringerer Menge vorzukommen. Die von Bang[1]) und Osborne[2]) aufgestellten Formelbilder sind daher jedenfalls verfrüht.

Was die prozentische Zusammensetzung anlangt, so liegen folgende Analysen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | P Proz. | O Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 37,32 | 4,21 | 15,24 | 9,62 | 33,59 | Sperma, Lachs | Miescher[3]) |
| — | — | — | 9,33 | — | „ Stör | Noll[4]) |
| — | — | 15,34 | 9,59 | — | „ Seeigel | Mathews[5]) |
| 34,07 | 4,31 | 16,03 | 9,04 | — | Hefe | Miescher[3]) |
| 34,17 | 4,39 | 18,2 | 7,67 | 35,56 | Pankreas | Bang[6]) |
| — | — | — | 9,94 | — | Thymus | Lilienfeld[7]) |
| 38,91 | 5,54 | 15,55 | 9,25 | — | „ | Kostytschew[8]) |
| 34,24 | 4,5 | 16,28 | 10,0 | — | „ | Bang[9]) |
| 34,65 | 4,30 | 15,88 | 8,70 | 35,05 | Weizenembryo | Osborne u. Harris[10]) |
| — | — | — | 9,6 | — | Darmschleimhaut | Araki[11]) |
| — | — | — | 9,5 | — | Nucleinsäure | Altmann[12]) |
| 32,88 | 3,73 | 16,0 | 8,60 | — | Inosinsäure, Muskel | Haiser[13]) |

Die Autoren berechnen daraus folgende Minimalformeln:

$C_{40}H_{52}N_{14}O_{25}P_4$ [Lachsmilch, Schmiedeberg[14])],
$C_{40}H_{56}N_{14}O_{26}P_4$ [Lachsmilch, Herlant[15])],
$C_{40}H_{54}N_{14}O_{27}P_4$ [Heringssperma, Mathews[5])],
$C_{36}H_{48}N_{14}O_{30}P_4$ [Hefe, Herlant[15])],
$C_{40}H_{54}(OH)_5N_{14}O_{27}P_4$ [Hefe, Miescher und Schmiedeberg[3])],
$C_{44}H_{66}N_{20}O_{34}P_4$ [Pankreas, Bang[6])],
$C_{41}H_{74}N_{14}O_{26}P_4$ [Thymus, Kostytschew[8])],
$C_{41}H_{61}N_{16}O_{31}P_4$ [Weizenembryo, Osborne und Harris[10])],
$C_{40}H_{56}N_{14}O_{26}P_4$ [Thymus, Bang[9])].

[1]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 411 (1900). — [2]) T. B. Osborne und J. F. Harris, ibid. **36**, 85 (1902). — [3]) F. Miescher, Lachsmilch, nach den hinterlassenen Papieren herausgegeben von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [4]) A. Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898). — [5]) A. Mathews, ibid. **23**, 399 (1897). — [6]) J. Bang, ibid. **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900). — [7]) L. Lilienfeld, ibid. **18**, 473 (1893). — [8]) S. Kostytschew, ibid. **39**, 545 (1903). — [9]) J. Bang, Hofmeisters Beiträge **4**, 331 (1903). — [10]) T. B. Osborne und J. F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902). — [11]) T. Araki, ibid. **38**, 98 (1903). — [12]) R. Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 524. — [13]) F. Haiser, Monatsh. f. Chem. **16**, 190 (1895). — [14]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **43**, 57 (1899). — [15]) L. Herlant, ibid. **44**, 148 (1900).

Wie man sieht, sind die Differenzen nicht unbeträchtlich. Immerhin zeigen die Nucleinsäuren aus Fischsperma, Hefe und Thymus wenigstens im Stickstoff- und Phosphorgehalt eine ziemliche Übereinstimmung. Stärker weicht die „Guanylsäure" aus Pankreas ab, was Bang auf ihren hohen Gehalt an Guanin zurückführt. Die Inosinsäure, die Liebig und Haiser aus Fleischextrakt darstellten, soll nach Haiser auch abweichende Spaltungsprodukte haben, nämlich neben Hypoxanthin und Phosphorsäure eine Trioxyvaleriansäure; doch sind weitere Untersuchungen abzuwarten.

Nach den Schilderungen von Altmann, Neumann[1]) u. a. sind die Nucleinsäuren im trockenen Zustande weiße, lockere, staubende, nicht hygroskopische Pulver. Sie sind in kaltem Wasser wenig — von Pankreasnucleinsäure 0,3 Tle. in 100 Tln. —, in heißem viel leichter löslich, sehr leicht löslich in Alkalien, auch in Kaliumacetat; durch Mineralsäuren werden sie gefällt und im Überschusse gelöst; Essigsäure fällt dagegen nur die Pankreasnucleinsäure, die anderen nicht. Durch Alkohol werden sie bei Zusatz von gleichen Teilen gefällt, am besten durch salzsäurehaltigen 50 proz. Alkohol, bzw. unter Zusatz von Äther, was von Altmann und Neumann zu ihrer Reindarstellung benutzt wurde. Mit den meisten Schwermetallen geben die Nucleinsäuren unlösliche Salze, werden daher von Kupfer-, Silber-, Zink-, Blei-, Eisensalzen gefällt. Baryum-, Calcium- und Strontiumsalze geben nach Neumann und Kostytschew[2]) gelatinöse Niederschläge. Ferner werden sie durch Gerbsäure, Pikrinsäure und Phosphorwolframsäure gefällt, sind also wie alle Purinderivate auch Basen. Die Farbenreaktionen des Eiweiß geben sie natürlich nicht.

Die Nucleinsäuren sind mehrbasisch, bei der Salmonucleinsäure hat Miescher das Ammoniak- und Barytsalz, Schmiedeberg das Kupfersalz analysiert. Von den anderen wurde meist das Baryumsalz dargestellt. Bang hat das Silbersalz der Guanylsäure untersucht. Das Äquivalentgewicht der Nucleinsäuren bewegt sich zwischen 300 und 600, das Molekulargewicht muß dagegen viel höher sein.

Wie Kossel[3]) gefunden hat, besitzen die Salze der Nucleinsäure, besonders aus den Leukocyten der Thymus, die bemerkenswerte physikalische Eigenschaft, Gallerten oder schleimartige Lösungen zu bilden. Nach Plenge[4]) erstarrt eine 5 proz. Lösung von nucleinsaurem Natron beim Abkühlen auf etwa 42° zu einer glasklaren, festen, leimartigen Gallerte, und auch 2,5 proz. Lösungen erstarren ebenso, wenn sie Kochsalz oder Fleischwasserpeptonbouillon enthalten. Plenge hat dies nucleinsaure Natron daher zur Herstellung von festen, bei 37° noch fest bleibenden, Nährböden für Bakterien benutzt.

---

[1]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., S. 552. — [2]) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 545 (1903). — [3]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181; A. Neumann, ibid. 1899, Suppl., S. 552. — [4]) H. Plenge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 190 (1903).

Sind die Lösungen verdünnter, so erhält man keine feste Gallerte, aber sie haben, zumal in Gegenwart von Eiweiß, eine ausgesprochen zähflüssige, an Mucinlösungen erinnernde Konsistenz. Vogelblut erstarrt beim Zusatz von Natronlauge durch die Nucleinsäure der kernhaltigen Blutkörperchen gallertig, und auch menschliches Blut zeigt, zumal bei vermehrter Leukocytenzahl, noch Anzeichen davon [1]), ebenso leukocytenreicher Harn [2]).

Die Nucleinsäuren und ihre Derivate, die Nucleine und Nucleoproteide, sind, wie Gamgee und Jones [3]) gefunden haben, rechtsdrehend. Die Eiweißkomponente ist linksdrehend, doch überwiegt die Drehung der Nucleinsäure.

Am wichtigsten sind die Salze der Nucleinsäure mit Eiweiß. Sie sind unlöslich, verhalten sich aber wie die Salze der Eiweißkörper mit den Alkaloidreagentien, d. h. sie werden bei mangelndem Überschuß von Säure hydrolytisch dissoziiert (vgl. S. 110). Die Nucleinsäure fällt daher Eiweiß nur bei saurer, nicht aber bei alkalischer oder neutraler Reaktion. In Form dieser Eiweißsalze kommt die Nucleinsäure in den Fischspermatozoen, vielleicht auch an anderen Orten vor (s. u.). Auch manche Toxine werden von Nucleinsäure gefällt [4]).

Vielleicht im Zusammenhange mit dieser eiweißfällenden Eigenschaft steht die von Kossel [5]) beschriebene stark desinfizierende Wirkung der Thymusnucleinsäure, die ihren Salzen fehlt. Ins Blut gebracht, macht die Thymusnucleinsäure, nicht aber ihre Salze, nach Neumann [6]) eine starke Hyperleukocytose, sie ist sonst für den Menschen in Dosen bis zu 10 g indifferent.

Eine wichtige Eigenschaft der Nucleinsäure hat Goto [7]) gefunden: sie hält Purinbasen und Harnsäure in Lösung. Ob die Lösung der Harnsäure im Organismus hierauf beruht, ist noch ungewiß, dagegen ist die Eigenschaft sicher von größter Bedeutung für das physiologische Arbeiten: bei Gegenwart von Nucleinsäuren, wie sie im Körper ja immer vorkommen, ist es unmöglich, Purinbasen und Harnsäure quantitativ zu bestimmen.

Die Nucleinsäuren werden, wie besonders Neumann gezeigt hat, durch Kochen mit Säuren oder allein mit Wasser leicht zersetzt, sind dagegen gegen Alkalieinwirkung, zumal bei Zusatz von Natriumacetat, sehr resistent. Die Behandlung mit Alkalien hat daher häufig zu ihrer Darstellung gedient.

Bei dieser Spaltung zerfallen die Nucleinsäuren nicht sofort in die

[1]) C. Hirsch u. E. Stadler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 125 (1904). — [2]) Joh. Müller, Münchener medizin. Wochenschr. 1903, S. 1360. — [3]) A. Gamgee u. W. Jones, Hofmeisters Beitr. 4, 10 (1903); auch T. B. Osborne, Americ. Journ. of Physiol. 9, 69 (1903). — [4]) M. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 90 (1895). — [5]) A. Kossel, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abtl. 1893, S. 157; A. u. H. Kossel, ibid. 1894, S. 200. — [6]) A. Neumann, ibid. 1898, S. 374 (Verhandlungen der Berliner physiol. Gesellschaft). — [7]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 473 (1900).

erwähnten Spaltungsprodukte, sondern es entsteht dabei eine Reihe von Zwischenstufen. Nach Neumann[1]) und Kostytschew[2]) entsteht aus der Nucleinsäure a, der bisher geschilderten, aus den Geweben, z. B. der Thymus, extrahierbaren, durch zweistündiges Kochen mit Alkali die Nucleinsäure b. Diese gelatiniert nicht mehr, gibt mit Baryum und Calcium keinen gelatinösen Niederschlag, enthält nur noch einen Teil der Purinbasen und infolgedessen weniger Stickstoff als die a-Nucleinsäure[2]). Durch noch weitere Hydrolyse entsteht aus ihr die Thyminsäure, der Kossel und Neumann[3]) die Formel $C_{16}H_{25}N_3P_2O_{12}$ geben, und die gar keine Purinbasen enthält. Auch die Thyminsäure fällt Eiweiß bei saurer Reaktion und hält Purinbasen in Lösung[3]). Ein Zwischenprodukt zwischen der b-Nucleinsäure und der Thyminsäure beschreibt Neumann[1]) als Nucleothyminsäure.

Die Spaltung der Nucleinsäuren in diese Zwischenprodukte oder bis zu den Endprodukten erfolgt nun nicht nur durch Kochen mit Wasser oder mit Säuren, sondern auch durch Fermente, die sogenannten Nucleasen.

Gumlich[4]) hat unter Kossels Leitung gezeigt, daß die Nucleinsäure sich in dem alkalischen Darm- und Pankreassaft leicht löst. Diese Lösung beruht nach Araki[5]) auf der Überführung der Nucleinsäure a in die Nucleinsäure b und geschieht durch Fermente, die in den Trypsin- und Erepsinpräparaten, sowie in der Thymus enthalten sind. Iwanoff[6]) und Plenge[7]) und Schittenhelm und Schröter[8]) fanden solche Fermente auch in Bakterien, Plenge konnte sie dort schön demonstrieren, indem er die Verflüssigung des festen, aus a-nucleinsaurem Natron bestehenden Nährbodens benutzte. Sie ist ein der Gelatineverflüssigung gleichstehendes diagnostisches Merkmal. Nach Kutscher[9]) und Araki geht die spaltende Wirkung der Nucleasen der Organe, z. B. der Thymus, und Bakterien, der Hefe, noch über die bloße Verflüssigung hinaus, bis zur vollen Spaltung. Bei der Autolyse des Fischfleisches spielen nach Schmidt-Nielsen[10]) Nucleasen eine wichtige Rolle, indem sie die Nucleinsäure in Purinbasen usw. zerlegen. Im Stoffwechsel wird die Nucleinsäure jedenfalls ganz zerlegt, ihr Phosphor als Phosphorsäure ausgeschieden[11]). Über das Schicksal der Pyrimidin- und Purinderivate besteht noch keine Klarheit[12]); nur gehen nach Lehmann[13]) die andern Purine der Hefe beim Stehen in Xanthin über.

[1]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., S. 552. — [2]) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 545 (1903). — [3]) A. Kossel und A. Neumann, ibid. **22**, 74 (1896). — [4]) Gumlich, ibid. **18**, 508 (1893). — [5]) T. Araki, ibid. **38**, 84 (1903); (daselbst die frühere Literatur). — [6]) L. Iwanoff, ibid. **39**, 31 (1903). — [7]) H. Plenge, ibid. **39**, 190 (1903). — [8]) A. Schittenhelm und F. Schröter, ibid. **39**, 203 (1903). — [9]) F. Kutscher, ibid. **32**, 59 (1900). — [10]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beiträge **3**, 266 (1902). — [11]) P. M. Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 533 (1893). — [12]) H. Steudel, ibid. **32**, 285 (1901); **39**, 136 (1903). — [13]) V. Lehmann, ibid. **9**, 563 (1885).

Nach Bang[1]) kommen der Pankreasnucleinsäure bestimmte Giftwirkungen, Aufhebung der Gerinnung u. a. zu; doch handelt es sich vielleicht wie bei den Albumosen um eine Beimengung. Ebenso verhält sich nach Mendel, Underhill und White[2]) die Nucleinsäure des Weizenembryos.

Anhangsweise sei hier die Plasminsäure besprochen, die Kossel[3]) und Ascoli[4]) aus der Hefe darstellten. Sie ist viel phosphorreicher als die Nucleinsäure: Ascoli fand bis zu 27 Proz. Phosphor, und dabei ist sein Körper schwerlich rein gewesen, sondern war vermutlich ein Gemenge von Plasminsäure und Hefenucleinsäure.

Nach Ascoli ist die Plasminsäure eine Metaphosphorsäure, beziehentlich das Salz einer solchen mit einer organischen Base. Sie ist leicht löslich in Wasser und verdünnter Salzsäure, was zu ihrer Darstellung und Trennung von der unveränderten Nucleinsäure benutzt wurde. Sie fällt Eiweiß und Albumosen und gibt mit Silbernitrat einen Niederschlag, der in Ammoniak leicht, in Salpetersäure teilweise löslich ist, mit Chlorbaryum einen solchen, der in Salzsäure leicht löslich ist, nicht aber in Essigsäure. Ihre wichtigste Eigenschaft ist, daß sie Eisen „maskiert". Setzt man zu einer Lösung von Metaphosphorsäure so viel Eisenchlorid hinzu, wie durch die überschüssige Säure in Lösung gehalten werden kann, stumpft mit Ammoniak ab und fällt mit Alkohol und Äther, so erhält man einen in Wasser, Salzsäure und Ammoniak löslichen Körper, in dem das Eisen mit wenig Schwefelammonium gar nicht, durch mehr auch nicht sofort nachgewiesen werden kann, und aus dem es mit Salzsäure-Alkohol nur unter besonderen Bedingungen extrahierbar ist. Genau so verhält sich nun die Plasminsäure. Auch sie enthält Eisen, aber nicht als Ion, da es durch die Berlinerblaureaktion und die anderen Methoden nicht nachweisbar ist. Die Nucleoproteide der Organe enthalten ebensolches maskiertes Eisen, doch vermochte Ascoli[5]) in der Hefenucleinsäure keine Metaphosphorsäure nachzuweisen.

### b) Die Nucleoproteide.

Nach den übereinstimmenden Angaben von Miescher[6]), Kossel[7]) und Schmiedeberg[8]) ist die Nucleinsäure in den Spermatozoen einiger

---

[1]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 201 (1901). — [2]) L. B. Mendel, F. P. Underhill and B. White, Amer. Journ. of Physiol. 8, 377 (1903). — [3]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157. — [4]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 426 (1899). — [5]) Derselbe, ibid. 31, 156 (1900). — [6]) F. Miescher, Verhandl. d. naturforsch. Gesellschaft in Basel VI, Heft 1, S. 138 (1874). Derselbe, Lachsmilch, nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von O. Schmiedeberg, Schmiedebergs Archiv für experiment. Path. u. Pharmak. 37, 1 (1896). — [7]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176 (1896); A. Mathews, ibid. 23, 399 (1897); A. Kossel, ibid. 25, 165 (1898); Bull. de la Soc. chim. de Paris 1903, Juli. — [8]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 43, 57 (1899).

Fische als Salz, nämlich als nucleinsaures Protamin, bzw. nucleinsaures Histon enthalten. Anders dagegen in den Organen der Säugetiere. Hier liegen andere, noch keineswegs aufgeklärte Verhältnisse vor. Ja es ist gelegentlich, so von Bang[1]) und Osborne[2]) die Existenz der Nucleoproteide als besonderer Verbindungen überhaupt bestritten worden, indem sie folgendes anführten: Die Nucleinsäure fällt Eiweiß nur bei saurer Reaktion (s. S. 217). Extrahiert man daher ein Organ mit einer neutralen oder alkalischen Flüssigkeit, so kann neben dem Eiweiß das darin enthaltene nucleinsaure Natron in Lösung gehen; säuert man aber an, so fällt nucleinsaures Eiweiß aus.

Wenn man daher beispielsweise aus einem Wasserextrakt der Thymus mit Essigsäure ein „Nucleoproteid" fällt, so kann dies ein Kunstprodukt sein, das in der Zelle nicht präformiert war, und es brauchen die nucleinsauren Eiweiße ebensowenig eine Sonderstellung einzunehmen, wie etwa die phosphorwolframsauren oder taurocholsauren Eiweißkörper. Gegen den ersten Einwand macht Kossel[3]) mit Recht geltend, daß die Präexistenz extrahierter chemischer Verbindungen in der Regel überhaupt nicht zu beweisen sei. Gegen die ganze Betrachtungsweise aber spricht, daß die Nucleoproteide nach Hniskamp[4]) u. a. zum Teil gar keine Salze sind, also auch nicht wohl durch Zusammentreten in wässeriger Lösung entstanden sein können. Auch haben Malengreau[5]) und Huiskamp[6]) die Nucleoproteide durch Aussalzen oder andere Fällungen erhalten, und nicht nur durch Ansäuern. Man darf daher die Nucleoproteide als chemische Individuen und eigene Eiweißkörper ansehen. Sicher ist freilich, daß die eiweißfällende Eigenschaft der Nucleinsäure, und auch mancher Verbindungen der Nucleinsäure mit Eiweiß, die Gewinnung und Untersuchung reiner Körper außerordentlich erschwert. Die Nucleoproteide sind daher noch schlechter gekannt als die einfachen Eiweißkörper des Zellinhaltes. Auch haben die Niederschläge, die man durch Zusammenbringen von Eiweiß und Nucleinsäure erhält, nach Kossel[7]) tatsächlich mit den natürlichen Nucleoproteiden eine nicht unbeträchtliche Ähnlichkeit.

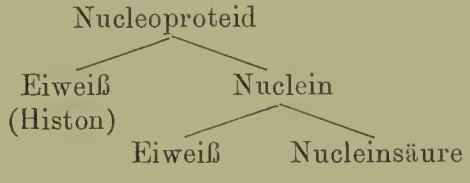
Der Eiweißpaarling der Nucleinsäure ist am genauesten bekannt bei den Körpern der Fischhoden; es sind Protamine und Histone. Auch in den Leukocyten der Thymus und den kernhaltigen roten Blutkörperchen ist die Nucleinsäure mit Histon vereinigt. In allen anderen Organen ist der Eiweißpaarling überhaupt nicht untersucht worden. Über die

---

[1]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 508 (1900). — [2]) T. B. Osborne, ibid. **36**, 85 (1902). — [3]) A. Kossel, ibid. **30**, 520 (1900). — [4]) W. Huiskamp, ibid. **34**, 32 (1901). — [5]) F. Malengreau, La Cellule, **17**, 339 (1900). — [6]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901); **39**, 55 (1903). — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896); Y. Inoko, ibid. **18**, 57 (1893).

Verknüpfung ist, außer dem Gesagten, folgendes bekannt: Nach Lilienfeld[1]) wird aus dem Nucleohiston, einem Nucleoproteid der Thymus, durch Salzsäure von 0,8 Proz. das basische Histon in Freiheit gesetzt, es kann also einfach ein Salz vorliegen, aber Huiskamp[2]) hat eine Lösung von Nucleohiston-Natrium der Elektrolyse unterworfen und dabei beobachtet, daß es in die Ionen Nucleohiston und Natrium und nicht etwa Nucleinsäure und Histon zerfiel. Wenn das auch kein sicherer Beweis ist, so spricht es doch gegen das Vorliegen von saurem nucleinsaurem Histon. Bei den anderen Nucleoproteiden, z. B. dem sehr genau untersuchten des Pankreas[3]), aber ist eine derartige Zerlegung durch Säure nicht zu beobachten, es zerfällt vielmehr durch Kochen bei neutraler Reaktion in Eiweiß und Nuclein, was jedenfalls sehr gegen eine salzartige Bindung spricht.

Bei allen Spaltungen wird nun niemals die Nucleinsäure von dem Eiweiß abgespalten, sondern eine Verbindung der Nucleinsäure mit einem weiteren Teile des Eiweiß, ein sogenanntes Nuclein. Es sieht danach so aus, als sei die Nucleinsäure mit zwei Teilen Eiweiß verbunden, von denen der eine leicht, der andere schwer abzutrennen ist. Lilienfeld[4]) hat dies durch folgendes Schema ausgedrückt:




Dazu ist indessen zu bemerken, daß die Nucleine noch viel schwerer rein zu erhalten sind als die Nucleoproteide, und daß man daher noch leichter Gemenge oder Kunstprodukte bekommen kann[5]).

Die Nucleoproteide sind in reinem Zustande, wie andere Eiweißkörper, lockere, weiße, nicht hygroskopische Pulver; da sie nicht in Lösung, sondern nur als Bestandteil von Zellen vorkommen, ist es schwer zu bestimmen, inwieweit sie in ihren natürlichen Eigenschaften bekannt oder durch den Prozeß der Reindarstellung bereits verändert sind. Sie haben alle ausgesprochen sauren Charakter, sind in Wasser und Salzlösungen löslich, löslicher noch in Alkalien. Durch Säuren werden sie gefällt, im Überschusse, besonders der Mineralsäuren, wieder gelöst; doch können sie hierdurch zerlegt werden. Die Aussalzungsgrenzen sind bei den einzelnen verschieden. Die Nucleoproteide werden wie die nativen Eiweiße, durch Hitze oder andere Mittel koaguliert und denaturiert, und zwar bei geeignetem Verfahren ebenso vollständig wie

---

[1]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 473 (1893). — [2]) W. Huiskamp, ibid. 34, 32 (1901). — [3]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Medizin 40, Heft 5 und 6 (1900). — [4]) L. Lilienfeld, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, S. 128. — [5]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 43, Heft 3 und 4 (1901).

diese. Doch kann die Nucleinsäure aus dem Koagulat mit unveränderten Eigenschaften wieder gewonnen werden; nur das Eiweiß ist verändert. Sie geben alle Farbenreaktionen der Eiweißkörper und werden durch die gewöhnlichen Fällungsmittel gefällt. Auch geben sie, soweit untersucht, die Spaltungsprodukte der echten Eiweiße, außerdem aber die der Nucleinsäure eigentümlichen, die Nucleinbasen usw. und vor allem Phosphorsäure. Die prozentische Zusammensetzung wechselt stark und ist nur bei wenigen mit einiger Garantie für reine und unveränderte Körper bekannt. Die Nucleoproteide enthalten alle oder doch großenteils Eisen, und mit Ausnahme des Eisens im Hämoglobin ist die Hauptmasse des Eisens im Körper, mindestens die im Lebensprozeß eine Rolle spielende, in den Nucleoproteiden enthalten; über seine Bindung ist nichts bekannt, nur das steht fest, daß es nicht als Ion, sondern als „maskiertes" oder organisch gebundenes Eisen vorhanden ist, das die Berlinerblaureaktion oder die mit Schwefelammonium nicht oder doch nicht ohne weiteres gibt und mit Salzsäure-Alkohol nur schwer extrahierbar ist. Es ist schon oben erwähnt, daß sich die Plasminsäure ebenso verhält.

Wenn die Nucleoproteide mit Pepsinsalzsäure verdaut werden, so zerfällt das Eiweiß in Albumosen und Peptone, das Nuclein dagegen fällt aus. Die Eigenschaft, mit Pepsinsalzsäure einen Niederschlag zu bilden, die zu ihrer Entdeckung geführt hat[1]), ist neben dem Gehalt an Phosphor und an Purinbasen charakteristisch für die Nucleoproteide. Doch haben Milroy[2]) und Umber[3]) gezeigt, daß durch gute Pepsinsalzsäure immer auch ein beträchtlicher Teil der Nucleinsäure gelöst wird. Der Niederschlag kann nach Umber reine Nucleinsäure sein, meist ist er noch eiweißhaltig, und wird als Nuclein bezeichnet. Durch Trypsin werden die Nucleoproteide gelöst; es gehen Peptone, Aminosäuren und Nucleinsäure in Lösung (Umber).

Die Nucleine stehen, wie genetisch, so auch in ihren Eigenschaften in der Mitte zwischen den Nucleoproteiden und der Nucleinsäure. Sie sind viel stärker sauer als die Nucleoproteide und in Säuren, auch im Überschuß, schwer löslich. In der prozentischen Zusammensetzung stehen sie dem Eiweiß schon recht fern, enthalten in der Regel nur 40 Proz. oder wenig mehr Kohlenstoff, dafür 4 bis 7 Proz. Phosphor, woraus hervorgeht, daß sie mindestens zur Hälfte aus Nucleinsäure bestehen; die Reaktionen der Eiweißkörper geben sie noch. Im Magensaft sind sie, wie aus ihrer Darstellung mit Pepsin-Salzsäure hervorgeht, schwer löslich, von Trypsin werden sie dagegen leicht aufgelöst. Aus ihnen geht durch Behandlung mit Alkalien Nucleinsäure bzw. nucleinsaures Alkali hervor.

---

[1]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Medizin.-chem. Untersuch., S. 441 (1871). — [2]) T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 307 (1896). — [3]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Medizin 43, Heft 3 u. 4 (1901).

Die Nucleoproteide sind von Miescher[1]) in den Kernen der Eiterkörperchen, von Plósz[2]) in den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen gefunden worden, und ebenso haben Lilienfeld[3]), Huiskamp[4]) u. a. bei der Thymus, Miescher[5]), Kossel[5]) und Schmiedeberg[5]) an Spermatozoen beobachtet, daß die Nucleoproteide immer dann und nur dann in Lösung gehen, wenn der Zellkern zerfällt. Die Nucleoproteide sind also Bestandteile des Zellkerns und übertreffen damit in den zellreichen, drüsigen Organen alle anderen Eiweißkörper an Menge. Von den Leukocyten der Thymus konnte Lilienfeld nachweisen, daß 77 Proz. ihrer Trockensubstanz Nucleohiston sind, und die Köpfe (Kerne) der reifen Spermatozoen der Fische bestehen nach Miescher und Schmiedeberg[6]), wenn man von den ätherlöslichen Produkten absieht, gar zu 96 Proz. aus nucleinsaurem Protamin und enthalten andere Eiweißkörper nur in Spuren. Da die den Zellkern mikroskopisch charakterisierenden Gebilde basophil, d. h. Säuren sind, kann es nach Kossel[7]), Lilienfeld[8]) und Zacharias[9]) keinem Zweifel unterliegen, daß das Chromatingerüst des Kernes in der Hauptsache aus den sauren Nucleinstoffen besteht. Ob dies freilich Nucleoproteide sind, oder ob das Chromatin Nucleinsäure ist, während die ungefärbte Zwischensubstanz Eiweiß enthält, das ist augenblicklich weder chemisch noch mikroskopisch zu entscheiden. Gründet sich der mikroskopische Nachweis doch überwiegend auf den Charakter des Chromatins als Säure (M. Heidenhain, vgl. S. 114), und Säuren sind die Nucleine und Nucleoproteide wie die Nucleinsäure.

Die Nucleoproteide haben die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie viele Fermente, und man erhält beide Klassen von Körpern daher häufig gemeinsam. So gewann Hammarsten[10]) aus dem Pankreas das Nucleoproteid und das Trypsin zusammen, Pekelharing[11]), Schumow[12]), Nencki und Sieber[13]) aus der Magenschleimhaut oder dem Magensaft ein Nucleoproteid zusammen mit dem Pepsin, Pekelharing[14]) aus dem Blut und der Thymus das Fibrinferment zusammen

---

[1]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 441 (1871). — [2]) P. Plósz, ibid. S. 461 (1871). — [3]) L. Lilienfeld, Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abteil. 1892, S. 128. — [4]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901). — [5]) S. S. 206, Anm. 1 und 2. — [6]) F. Miescher (u. O. Schmiedeberg), Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181. — [8]) L. Lilienfeld, ibid. 1893, S. 391. — [9]) E. Zacharias, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **11**, 190 und 299 (1893); **14**, 270 (1896); **16**, 185 (1898); **19**, 377 (1901); **20**, 238 (1902). Verhandl. d. naturwissenschaftl. Vereins Hamburg, 1900 und 1901. Vgl. dagegen L. Heine, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 494 (1896). — [10]) O. Hammarsten, ibid. **19**, 19 (1893). — [11]) C. A. Pekelharing, ibid. **22**, 233 (1896); **35**, 8 (1902). — [12]) O. O. Schumow-Simonowsky, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **33**, 336 (1896). — [13]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 291 (1901). — [14]) C. A. Pekelharing, Zentralbl. f. Physiol. 1895, S. 102; Derselbe und W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 22 (1903).

mit einem Nucleoproteid. Auch die gerinnungsbefördernden Gewebseiweiße der älteren Autoren, das Gewebefibrinogen von Wooldridge, das Cytoglobulin und Präglobulin von Alexander Schmidt gehören hierher[1]). Ebenso haftet die Enterokinase der Darmschleimhaut nach Stassano und Billon[2]) an den Nucleoproteiden, und Galeotti[3]) und Hahn[4]) haben in den betreffenden Nucleoproteiden die Träger der immunisierenden Substanzen der Bakterienleiber gesehen. Daß die Nucleoproteide nun freilich die Fermente selbst seien, ist damit natürlich nicht gesagt: für die Verdauungsfermente ist es widerlegt, für das Fibrinferment ist es heute noch möglich, aber nicht bewiesen. Vielmehr kann vielleicht der Befund Tichomiroffs[5]) eine Erklärung abgeben, wonach die Nucleinsäure Ricin, Tetanus- und Diphtherietoxin fällt. Auch sonst sei betont, daß das besonders reichliche Vorkommen der Nucleoproteide an sich noch kein Beweis für eine besonders wichtige biologische Funktion ist. Sie können ebensogut die Gerüst- und Schutzsubstanzen des eigentlich Lebendigen sein.

### c) Die einzelnen Nucleoproteide und Nucleinsäuren.

#### 1. Nucleoproteide aus den Spermatozoenköpfen.

Die Spermatozoen vieler Fische enthalten nur Spuren von anderen Körpern, bestehen vielmehr nach Entfernung der ätherlöslichen Substanzen zu 96 Proz. aus nucleinsaurem Protamin oder nucleinsaurem Histon. Das Nähere ist bei den Protaminen und Histonen besprochen (S. 214 u. 215); die Zusammensetzung der einzelnen Nucleinsäuren siehe S. 5. Im Lachssperma fanden Miescher und Schmiedeberg[6])

60,50 Proz. Nucleinsäure,
35,56 „ Protamin.

Schmiedeberg berechnet daraus ein saures Salz aus 10 Mol. Protamin und 11 Mol. Nucleinsäure.

Für das nucleinsaure Clupein, aus den Spermatozoen des Herings, fand Mathews[7])

C 41,2, H 5,75, N 21,06, P 6,07, O 25,92

und berechnet daraus ein neutrales Salz.

---

[1]) A. Neumann, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil. 1898, S. 374 (Verhandl. der Berliner physiol Gesellschaft). — [2]) H. Stassano und F. Billon, Compt. rend. Soc. de Biologie **54**, 623 (1902). — [3]) Gino Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 48 (1898). — [4]) M. Hahn, Über die chemischen und immunisierenden Eigenschaften der Plasmine (Zelleinhaltsstoffe), Verhandl. d. 4. internation. physiol. Kongresses zu Cambridge, Journ. of Physiol. **23**, Suppl., S. 45 (1898). — [5]) M. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 90 (1895). — [6]) F. Miescher, Lachsmilch, nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. und Pharm. **37**, 1 (1896). — [7]) A. Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 399 (1897).

Die Spermatozoen des Seeigels *Arbacia pustulosa* bestehen, abgesehen von Lecithin usw., zum größten Teil aus nucleinsaurem Arbacin, einem Histon[1]). Die Spermatozoen des Stiers, die Miescher[2]) und Matthews[1]) untersuchten, enthalten, mit Nucleinsäure vereinigt, kein Protamin oder Histon, sondern ein nicht näher charakterisiertes Eiweiß. Das Proteid enthält nach Miescher 2,32 Proz. P und 1,17 Proz. S. Miescher stellte daraus ein Nuclein mit 4,73 Proz. P und 1,74 Proz. S und eine Nucleinsäure dar, deren Zusammensetzung S. 215 aufgeführt ist. Ebersperma verhält sich nach Mathews ebenso.

## 2. Nucleoproteide der Thymus.

### Nucleohiston.

Lilienfeld[3]) gewann durch Kolieren aus Kalbsthymus eine große Menge Leukocyten, die er mit Wasser extrahierte; durch Fällen des Wasserextraktes mit Essigsäure erhielt er das Nucleohiston, das 77 Proz. der Trockensubstanz der Leukocyten ausmacht. Es ist löslich in Wasser, Alkalien und kohlensauren Alkalien, durch verdünnte Essigsäure wird es gefällt. Lilienfeld faßt es als saures Salz des Nucleins mit dem Histon auf. Durch Behandeln mit Salzsäure von 0,8 Proz. zerfällt es in Histon, das früher bereits beschrieben wurde, und ein Nuclein, das Leukonuclein. Dies Nuclein enthält 4,702 Proz. Phosphor. Durch Kochen und durch Pepsin und Salzsäure resultieren ebenfalls Nucleine, das letztere mit 4,99 Proz. Phosphor. Später haben Malengreau[4]), Huiskamp[5]) und Bang[6]) die Untersuchungen wieder aufgenommen und festgestellt, daß es in den Thymusleukocyten zwei, vielleicht drei verschiedene Nucleoproteide gibt, die sich durch ihre Löslichkeit, noch mehr durch ihren Phosphorgehalt voneinander unterscheiden. Die Widersprüche der früheren Autoren[7]) werden hierauf zurückgeführt. Nach Huiskamp enthält die Thymus:

A) Ein Nucleohiston von der Zusammensetzung

C 48,8, H 7,03, N 18,37, S 0,51, P 3,7 Proz.

Es wird durch $CaCl_2$ von 0,1 bis 0,5 Proz. oder ClNa von 0,9 Proz. gefällt, durch die Salze in größerer oder geringerer Konzentration dagegen gelöst. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 5,6 und 7,2. Auf der Existenz dieses Nucleohistons beruht es, daß sich die Leukocyten nicht in 0,9 proz. ClNa-Lösung, wohl aber in reinem Wasser

[1]) A. Mathews, Zeitschrift f. physiol. Chem. **23**, 399 (1897). — [2]) F. Miescher, Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft in Basel, VI, Heft 1, S. 138 (1874). — [3]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [4]) F. Malengreau, La Cellule, **17**, 339 (1900). — [5]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. phys. Chem. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901). — [6]) J. Bang, Hofmeisters Beitr. **4**, 115 u. 331 (1903). — [7]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 508 (1900); **31**, 407 (1900); A. Kossel, ibid. **30**, 520 (1900).

lösen. Diese Feststellung Huiskamps ist deswegen von besonderem Interesse, weil man bis dahin die Auflösung der Leukocyten in Wasser auf physikalische Eigenschaften der Zellen zurückgeführt hatte, während sie jetzt als chemisch begründet erscheint. Das Nucleohiston gibt die Reaktion nach Molisch stark, nicht dagegen die nach Millon und Adamkiewicz. Die Beschreibungen und Analysen Bangs weichen von denen Huiskamps wenig ab. Dem Nucleohiston kann vielleicht ein dritter Körper mit noch höherem Phosphorgehalt beigemengt sein.

B) Ein Nucleoproteid von der Zusammensetzung

C 51,78, H 7,47, N 16,42, S 1,2, P 0,95 Proz.

Es wird weder durch Chlorcalcium noch durch andere Salze gefällt, geht infolgedessen auch in den Kochsalzextrakt der Thymus über, kann aber darum doch dem Zellkern angehören und braucht nicht, wie Bang meint, der Zwischensubstanz zu entstammen. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind nach Malengreau 3,0 und 4,5. Es gibt die Reaktionen nach Millon und Adamkiewicz stark.

Beide liefern Calciumsalze, die 1,3 Proz. Calcium enthalten; beide zerfallen durch Salzsäure in ein Nuclein und in Histon; die beiden Histone haben dieselben Aussalzungsgrenzen wie die entsprechenden Proteide. Beide liefern eine Nucleinsäure, die Adenin und Guanin enthält (Malengreau). Beide werden von Huiskamp[1]) und Pekelharing für Vorstufen des Fibrinferments gehalten.

Das Nucleohiston, nach Lilienfeld dargestellt, ist nach Gamgee und Jones[2]) rechtsdrehend:

$$\alpha_D = + 37{,}5.$$

Die Thymusnucleinsäure ist durch Kossels[3]) Untersuchungen eine der bestbekannten geworden. Sie wurde anfangs auch als Adenylsäure bezeichnet; doch kann man aus der Thymus alle vier Purin- und ebenso alle drei einfachen Pyrimidinderivate darstellen. Nach Huiskamp[4]) enthält die frische Thymus etwa 12 Proz. lösliches Eiweiß; davon kommen auf

| | |
|---|---|
| Nucleohiston . . . . . | 69 Proz. |
| Nucleoproteid . . . . . | 19 „ |
| Anderes Eiweiß . . . . . | 12 „ |

[1]) W. Huiskamp u. C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 22 (1903); W. Huiskamp, ibid. 32, 145 (1901). — [2]) A. Gamgee und W. Jones, Hofmeisters Beitr. 4, 10 (1903). — [3]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1891, S. 181; 1893, S. 157; 1894, S. 194; Derselbe u. A. Neumann, Berichte d. deutsch. chem. Ges. 26, III, 2753 (1893); 27, II, 2215 (1894); Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 74 (1896). A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 174; 1899, S. 552; S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 545 (1903); H. Plenge, ibid. 39, 190 (1903). Vergleiche im übrigen die Besprechung der Pyrimidin- und Purinderivate, die von Kossel und Steudel meist aus der Thymonucleinsäure zuerst erhalten wurden. — [4]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 145 (1901).

Kossel[1]) erhielt aus 10 kg Thymus 120 g Nucleinsäure.

Aus den Kernen von Eiterzellen, also im wesentlichen auch Leukocyten, hat Miescher[2]) seinerzeit das erste überhaupt dargestellte Nuclein erhalten. Aus einer Reihe lymphatischer Organe, Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, weißen Blutkörperchen und einem Sarkom, hat Bang[3]) Nucleoproteide dargestellt.

### 3. Nucleoproteid aus den Kernen der roten Blutkörperchen des Vogel- und Reptilienblutes.

Die Existenz eines Nucleins in den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen wurde von Plósz[4]) gezeigt. Später untersuchte Kossel[5]) den Eiweißpaarling, das erste bekannte Histon, genauer, das er durch Einwirkung verdünnter Salzsäure auf die Kernsubstanz erhielt (s. S. 205). — Araki[6]) hat die Nucleinsäure dargestellt und ihre fermentative Spaltung untersucht.

### 4. Das Nucleoproteid des Pankreas.

Hammarsten[7]) erhielt aus dem Pankreas von Rindern ein „Nucleoproteid $\alpha$", das später von Umber[8]) genauer untersucht wurde. Er stellte es dar, indem er zerhackte Pankreasdrüsen eiskalt — zur Verhinderung der Trypsinwirkung — mit Kochsalzlösung extrahierte und das Proteid mit Essigsäure fällte. 1 kg Pankreas ergab 17 g Proteid. Die Analysen ergaben

C 51,35, H 6,81, N 17,82, P 1,67, S 1,29, Fe 0,13 Proz.

Es gibt die Millonsche, Adamkiewiczsche und Schwefelbleireaktion. Umber[9]) hat später auch seine Spaltung durch Pepsin und Trypsin untersucht (s. o.). Durch Kochen mit Wasser entsteht aus ihm ein Nuclein von der Zusammensetzung

C 43,62, H 5,45, N 17,39, S 0,728, P 4,48, O 28,33 Proz.,

das Hammarsten unter dem Namen $\beta$-Nucleoproteid beschrieb. Gamgee und Jones[10]) bestimmten die Polarisation der Pankreas-Nucleinstoffe. Sie fanden für das

| | |
|---|---|
| $\alpha$-Nucleoproteid . . . . . | $\alpha_D = + 37{,}8$ |
| Nuclein . . . . . | $\alpha_D = + 64{,}4$ |

[1]) A. Kossel und A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [2]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 441 (1871). — [3]) J. Bang, Hofmeisters Beitr. **4**, 362 (1903). — [4]) P. Plósz, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 461 (1871). — [5]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 511 (1884). — [6]) T. Araki, ibid. **38**, 84 (1903). — [7]) O. Hammarsten, ibid. **19**, 19 (1893). — [8]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **40**, Heft 5 und 6 (1900). — [9]) Derselbe, ibid. **43**, Heft 3 und 4 (1901). — [10]) A. Gamgee und W. Jones, Hofmeisters Beiträge **4**, 10 (1903).

Das Pankreas enthält alle vier Purinbasen[1]), doch stellte Bang[2]) aus ihm eine Nucleinsäure dar, die nur Guanin enthalten soll, und die er Guanylsäure nennt. Sie enthält nach ihm auch kein Thymin. Ihre Eigenschaften sind schon besprochen. Ihre Pentose ist nach Neuberg[3]) l-Xylose.

### 5. Nucleoproteid des Magensaftes.

Pekelharing[4]), Schumow-Simanowsky[5]) und Nencki und Sieber[6]) fanden im reinen, Pawlowschen Magensaft so gut wie im Extrakt der Magenschleimhaut ein Nucleoproteid. Die Analysen ergaben:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | P Proz. | Fe Proz. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 51,99 | 7,07 | 14,44 | 1,63 | — | — | Pekelharing |
| 51,26 | 6,74 | 14,33 | 1,5 | 0,1 | 0,16 | Nencki und Sieber |

Doch waren die Präparate noch unrein. Das Proteid ist in Wasser löslich, in ganz verdünnter Salzsäure unlöslich, in stärkerer wieder löslich. Es fällt daher aus dem Magensaft durch Dialyse aus, und kann dadurch oder durch Aussalzen mit Ammonsulfat leicht rein erhalten werden. Durch Erwärmen spaltet es sich in ein Nuclein und einen albumoseartigen Körper. Beim Stehen zersetzt es sich unter Bildung von Peptonen. Pekelharing und Nencki und Sieber halten es für das Pepsin, was nach Gläßner[7]) unwahrscheinlich erscheint. — Von Spaltungsprodukten fand Pekelharing Xanthin und eine Pentose. Das Proteid gibt die üblichen Eiweißreaktionen.

### 6. Das Nucleoproteid der Schilddrüse.

Dasselbe ist von Oswald[8]) aus Hammelschilddrüsen dargestellt worden. Es enthält 0,16 Proz. Phosphor. Seine Koagulationstemperatur ist 73°. Es ist in Wasser unlöslich, löslich in Salzlösungen und Alkalien. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 6,4 und 8,2. Durch Säuren wird es gefällt. Durch Pepsin und Salzsäure wird ein Nuclein abgespalten. Bei der Spaltung gibt es Xanthinbasen und ein

---

[1]) Y. Inoko, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 541 (1893). — [2]) J. Bang, ibid. **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900); **32**, 201 (1901). — [3]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1467 (1902). — [4]) C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 233 (1896); **38**, 8 (1902). — [5]) O. O. Schumow-Simanowsky, Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. **33**, 336 (1896). — [6]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 291 (1901). — [7]) K. Gläßner, Hofmeisters Beiträge **1**, 1 (1901). — [8]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899).

Kohlehydrat, das keine Pentose ist. Es ist jodfrei und hat nichts mit der spezifischen Wirkung der Schilddrüse zu tun.

### 7. Das Nucleoproteid der Nebennieren.

Es wurde von Jones und Whipple[1]) dargestellt und analysiert. Es ähnelt dem Pankreasnucleoproteid. Gamgee und Jones[2]) bestimmten

$$\alpha_D = + 48{,}1.$$

Spaltungsprodukte sind Guanin und Adenin.

### 8. Nucleoproteid der Muskeln und anderer Organe.

Pekelharing[3]) und Kossel[4]) fanden im erwachsenen Muskel in sehr geringer Menge ein Nucleoproteid, das im embryonalen Muskel viel reichlicher vorhanden ist[4]), und das vielleicht zu der Siegfriedschen Fleischsäure (s. S. 102) in Beziehungen steht. Eine Nucleinsäure aus dem Muskelextrakt ist die erwähnte Inosinsäure von Haiser[5]). Auch alle übrigen Organe enthalten Nucleoproteide, die ja zum Aufbau jedes Zellkernes gehören. Das Vorkommen von Spaltungsprodukten der Nucleinsäure ist schon S. 213 erwähnt. Phosphor-, meist auch eisenhaltige, saure Eiweißkörper sind unter anderen gefunden worden von Plósz[6]), Zaleski[7]) und Schmiedeberg [Ferratin][8]) in der Leber, von Halliburton[9]) und seinen Schülern in sehr vielen Organen, von Hammarsten[10]) ein sehr genau untersuchtes in der Leber der Weinbergschnecke (*Helix pomatia*), von Sosnowski[11]) in Amöben, von Petry[12]) in zellreichen Tumoren, von Pekelharing[13]) im Blute. Diesem Nucleoproteid des Blutes schreibt Pekelharing Beziehungen zur Blutgerinnung zu. Ob dies freilich alles Nucleoproteide sind, steht

---

[1]) W. Jones and G. H. Whipple, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 423 (1902). — [2]) A. Gamgee und W. Jones, Hofmeisters Beiträge **4**, 10 (1903). — [3]) C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 245 (1896). — [4]) A. Kossel, ibid. **7**, 7 (1882). — [5]) F. Haiser, Monatsh. f. Chem. **16**, 190 (1895). — [6]) P. Plósz, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 371 (1873). — [7]) S. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 453 (1886). — [8]) O. Schmiedeberg, Ferratin, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Path. u. Pharm. **33**, 1 (1893). — [9]) W. D. Halliburton, Blood Proteids, Journ. of Phys. **7**, 319 (1886); Fibrinferment, ibid. **9**, 224 (1888); Derselbe and W. M. Friend, Stromata of the red corpuscles, ibid. **10**, 532 (1889); Derselbe, Nervous Tissues, ibid. **15**, 90 (1894); Fr. Gourlay, Thyroid and Spleen, ibid. **16**, 23 (1894); J. R. Forrest, Red Marrow, ibid. **17**, 174 (1894); W. D. Halliburton and Gregor Brodie, Nucleoalbumins and Intravascular Coagulation, ibid. **17**, 135 (1894); W. D. Halliburton, Nucleoproteids, ibid. **18**, 304 (1895). — [10]) O. Hammarsten, Pflügers Archiv **36**, 373 (1885). — [11]) J. Sosnowski, Chem. der Zelle, Zentralblatt für Physiologie **13**, 267 (1899). — [12]) E. Petry, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 398 (1899). — [13]) C. A. Pekelharing, Zentralblatt für Physiol. 1895, S. 102.

durchaus nicht fest. Ebensogut können es oft Nucleoalbumine des Zellplasmas sein (vgl. S. 200).

### 9. Nucleoproteide der Bakterien.

Eine der längst- und bestgekannten Nucleinsäuren ist die von Kossel[1]) entdeckte Hefenucleinsäure. Ihre Zusammensetzung und ihre Spaltungsprodukte s. S. 214 und S. 215. Auch ein Nuclein stellte Kossel dar. Neben ihr kommt in der Hefe die Plasminsäure vor (s. S. 219).

In anderen Bakterien fand Galeotti[2]) Nucleoproteide. Nach Stutzer[3]) kommen bei Schimmelpilzen 40,75 Proz. des Stickstoffs auf Nucleinstickstoff.

### 10. Pflanzliche Nucleoproteide.

Aus dem Weizenembryo haben Osborne und Harris[4]) eine Nucleinsäure dargestellt, die sie Triticonucleinsäure nennen, und die sie eingehend untersucht haben. Ihre Zusammensetzung und Spaltungsprodukte s. S. 214 und 215. Sie ist stark rechtsdrehend, je nach der Konzentration + 66 bis + 74[5]).

Aus der Gerste stellte Petit[6]) ein eisenhaltiges Nuclein dar, das schwefelfrei ist und die Millonsche Reaktion nicht gibt.

Aus den verschiedenen Futtermitteln, Mohn-, Palmkuchen usw., stellte Klinkenberg[7]) Nucleoproteide, bzw. Nucleine dar, die in ihrer Zusammensetzung dem der Hefe gleichen.

Auch bei den Pflanzen sind die zellreichen Teile besonders reich an Nucleinsäure; so sah Kovchoff[8]) bei Verwundungen von Pflanzen und der dadurch bedingten Gewebsneubildung eine Vermehrung der Nucleoproteide.

## 2. Hämoglobin.

Das Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff der Wirbeltiere, bildet den Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen. Es besteht als Proteid aus einem Eiweißkörper, dem Globin, und einem nichteiweißartigen Bestandteile, dem Hämatin. Das Globin ist ein Histon und ist als solches bereits bei diesen (S. 204) besprochen worden; hier soll nur von dem

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 284 (1879); **4**, 290 (1880); **7**, 7 (1882). Siehe auch bei den Spaltungsprodukten. — [2]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 48 (1898). — [3]) Stutzer, ibid. **6**, 572 (1882). — [4]) T. B. Osborne und J. F. Harris, ibid. **36**, 85 (1902); auch Journ. Americ. Chem. Soc. **22**, 379 (1899). — [5]) T. B. Osborne, Americ. Journ. of Physiology **9**, 69 (1903). — [6]) P. Petit, Compt. rend. **116**, 995 (1893). — [7]) W. Klinkenberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 155 u. 566 (1882). — [8]) J. Kovchoff, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **21**, 165 (1903).

Hämoglobin als Ganzem, der Art der Zusammensetzung des Hämoglobins aus seinen Bestandteilen und von dem anderen Paarling, dem Hämatin, die Rede sein.

Der rote Blutfarbstoff ist natürlich längst bekannt und wegen seiner leichten Zugänglichkeit und seiner großen biologischen Bedeutung oft untersucht worden. Doch erst seit Hoppe-Seyler[1]) zeigte, daß die schon früher bekannten sogenannten Blutkristalle aus reinem Hämoglobin bestehen, und die merkwürdigen optischen Eigenschaften des Hämoglobins entdeckte, war eine eingehendere Erforschung möglich, an der sich unter anderen besonders Hoppe-Seyler, Hüfner, Bunge, Nencki, Küster und ihre Schüler beteiligt haben.

Das Hämoglobin hat die Eigentümlichkeit, mit dem Sauerstoff, dem Kohlenoxyd, Stickoxyd und vielleicht noch anderen Gasen lockere Verbindungen einzugehen, das Oxyhämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin usw., von denen noch eingehend die Rede sein wird. Unter ihnen nimmt das Oxyhämoglobin, auf dem die Atmung der Wirbeltiere beruht, die erste Stelle ein; es wird oft auch selbst schlechthin als Hämoglobin bezeichnet. Weil es besser kristallisiert und weil es sich bei der Berührung mit dem Sauerstoff der Luft fortwährend aus dem Hämoglobin bildet, sind die meisten chemischen Untersuchungen des Hämoglobins, die meisten Analysen usw. an Kristallen des Oxyhämoglobins angestellt worden. In der prozentischen Zusammensetzung besteht bei dem Riesenmolekulargewicht des Hämoglobins keine Differenz zwischen beiden.

Die auf S. 232 folgenden Analysen beziehen sich alle auf Oxyhämoglobin, mit Ausnahme der einen von Otto, der Methämoglobin, das aber die gleiche Zusammensetzung hat, analysierte.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß das Hämoglobin zu den kohlenstoff- und stickstoffreichsten Eiweißkörpern gehört. Dem entspricht seine hohe Verbrennungswärme, die Stohmann und Langbein[2]) zu 5885,1 cal. fanden. Über die Spaltungsprodukte des Globins siehe bei diesem; den Anteil des Hämatins berechnen Schulz[3]) und Lawrow[4]) zu 4 bis 4,5 Proz. S. u. S. 253.

Der Schwefel ist mindestens zum Teil Cystin, das Eisen steckt in dem Hämatin.

Die Frage nach der Verschiedenheit oder Identität der einzelnen Hämoglobine ist noch nicht entschieden. Nur das ist sicher, daß in dem Blute eines Tieres nur ein Hämoglobin vorkommt (siehe unten). Ferner ist von Hüfner festgestellt worden, daß alle Hämoglobine sich spektroskopisch und in ihrem Bindungsvermögen für Gase gleich ver-

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. 23, 446 (1862); 29, 233 (1864); Zentralbl. f. d. medizin. Wissensch. 1864, S. 261, 817, 834; 1865, S. 52. — [2]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] 44, 336 (1891). — [3]) F. N. Schulz, Zeitschrift für physiologische Chemie 24, 449 (1898). — [4]) D. Lawrow, ibid. 26, 343 (1898).

| | C | H | N | S | Fe | O | P | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pferd | 54,87 | 6,97 | 17,31 | 0,65 | 0,47 | 19,77 | — | Hoppe-Seyler[1]) |
| „ | 54,40 | 7,20 | 17,61 | 0,65 | 0,47 | 19,67 | — | Hüfner[3]) |
| „ | 54,76 | 7,03 | 17,28 | 0,67 | 0,45 | 19,81 | — | Otto[5]) |
| [ „ | 51,15 | 6,76 | 17,94 | 0,3899 | 0,335 | 23,421 | — | Zinnofsky[7])] |
| „ | 54,81 | 7,01 | 17,06 | 0,6 | 0,468 | 19,86 | — | Nencki[8]) |
| „ | 54,56 | 7,15 | 17,33 | 0,43 | — | — | — | Schulz[9]) |
| Hund | 53,85 | 7,32 | 16,17 | 0,39 | 0,43 | 21,84 | — | Hoppe-Seyler[2]) |
| „ | 54,57 | 7,22 | 16,38 | 0,568 | 0,336 | 20,43 | — | Jaquet[10]) |
| „ | — | — | 16,43 | — | — | — | — | v. Noorden[11]) |
| Schwein | 54,17 | 7,38 | 16,23 | 0,66 | 0,426 | 21,364 | — | Otto[6]) |
| „ (Methämoglobin) | 53,99 | 7,18 | 16,19 | 0,66 | 0,45 | 21,58 | — | Otto[6]) |
| Rind | — | — | — | — | 0,336 | — | — | Hüfner und Jaquet[4]) |
| Meerschweinchen | 54,12 | 7,36 | 16,78 | 0,58 | 0,48 | 20,68 | — | Hoppe-Seyler[2]) |
| Eichhörnchen | 54,09 | 7,39 | 16,09 | 0,59 | 0,4 | 21,44 | — | „ „ |
| Gans | 54,26 | 7,10 | 16,21 | 0,54 | 0,43 | 20,69 | 0,34 | „ „ |
| „ | — | — | — | — | — | — | 0,77 | Gscheidlen[12]) |
| Huhn | 52,47 | 7,19 | 16,45 | 0,8586 | 0,335 | 22,5 | 0,197 | Jaquet[10]) |

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 121 (1877). — [2]) Derselbe, Medizinisch-chemische Untersuchungen, S. 366 (1868). — [3]) G. Hüfner u. Bucheler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 358 (1884). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [5]) J. C. Otto, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **31**, 240 (1883). — [6]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 57 (1882). — [7]) O. Zinnofsky, ibid. **10**, 16 (1885). — [8]) M. Nencki, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmak. **20**, 332 (1885). — [9]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [10]) A. Jaquet, ibid. **12**, 285 (1888). — [11]) C. v. Noorden, ibid. **4**, 9 (1879). — [12]) R. Gscheidler, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **16**, 421 (1878).

halten. Auch die Verschiedenheiten der Kristallform beweisen nichts, da diese stark wechselt. Die Analysen zeigen allerdings größere Differenzen, vor allem weicht das von Bunge und Zinnofsky sehr von den übrigen, auch den Präparaten aus dem gleichen Blute, ab. Der Eisengehalt ist hingegen recht übereinstimmend, auch der Schwefelgehalt. — Größere Unterschiede bestehen in der Löslichkeit (s. unten), was ja aber auch sonst bei Eiweißkörpern der Fall ist. Im allgemeinen spricht daher wohl mehr für eine Identität aller oder doch der meisten Hämoglobine. Es ist schon S. 40 darauf hingewiesen, daß nach einer Rechnung Abderhaldens selbst einmal umkristallisiertes Hämoglobin noch bis zu 15 Proz. anderes Eiweiß als Verunreinigung enthalten kann. Auch hat das Hämoglobin der Tiere mit kernhaltigen Blutkörperchen, also der Vögel, Reptilien usw., bisher auch nach wiederholtem Umkristallisieren immer noch Phosphor enthalten, eine Verunreinigung durch die Nucleinsäure des Kerns.

Die roten Blutkörperchen der Säugetiere bestehen zum größten Teile aus Hämoglobin; nach Hoppe-Seyler[1]) kommen von ihrer Trockensubstanz beim Menschen 94,3, beim Hunde 86,5, beim Igel 92,25 Proz. auf Hämoglobin; bei der Gans dagegen nur 62,65 und bei der Ringelnatter 46,70 Proz. Der Rest besteht aus der Gerüstsubstanz, bei den Nichtsäugetieren außerdem aus dem Kern. — Genauere Angaben über den Gehalt der verschiedenen Blutarten an Hämoglobin, Wasser usw. macht Abderhalden[2]). Zur Bestimmung des Hämoglobins im Blute sind eine Reihe von kolorimetrischen Methoden angegeben worden, so von Hoppe-Seyler[3]), Giacosa[4]), Fleischl[5]), Zangemeister[6]), Gärtner[7]) u. a. Der vollkommenste Apparat ist heute der von Miescher und Veillon[8]).

Von Hoppe-Seyler[9]) rührt die Anschauung her, die später auch von Kobert[10]) vertreten worden ist, daß im lebenden Blute besondere Körper anzunehmen seien, das Phlebin und Arterin, aus denen das reduzierte und Oxyhämoglobin erst durch eine Umwandlung hervorgehen. Die Gründe für diese Annahme erscheinen nicht zwingend.

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Medizin.-chemische Untersuch., S. 391 (1868). — [2]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. **25**, 65 (1898). — [3]) F. Hoppe-Seyler, ibid. **16**, 504 (1892); G. Hoppe-Seyler, ibid. **21**, 461 (1896); H. Winternitz, ibid. **21**, 468 (1896). — [4]) P. Giacosà, Malys Jahresbericht für Tierchemie **26**, 140 (1896). — [5]) E. v. Fleischl, Med. Jahrbücher 1885, S. 425. — [6]) W. Zangemeister, Zeitschr. f. Biologie **33**, 72 (1896). — [7]) G. Gärtner, Münchener med. Wochenschr. 1901, Nr. 50. — [8]) Miescher u. Veillon, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. **39**, 385 (1897); Wolf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 452 (1899); R. Magnus, Schmiedebergs Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **44**, 68 (1900); Franz Müller, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1901, S. 443. Vgl. auch J. Haldane, Journ. of Physiology **26**, 497 (1901). — [9]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 477 (1889). — [10]) H. U. Kobert, Zeitschr. f. angewandte Mikroskopie V, 6 bis 10 (1900); R. Kobert, Deutsche Arztezeitung 1900, Heft 18.

Die Fällungs- und Farbenreaktionen des Hämoglobins sind, soweit untersucht, die gewöhnlichen der Eiweißkörper. Über die des Globins siehe S. 205. Das Hämoglobin wird von Salpetersäure usw., sowie von den Alkaloidreagentien, auch Brom- und Chlorwasser oder Jodjodkalium gefällt. Die Schwermetallsalze fällen in salzsaurer Lösung bis auf Bleiacetat-Ammoniak nach Preyer[1]) nicht; doch muß hier, etwa wie bei dem Myogen und anderen sehr rein dargestellten Eiweißen, die Frage aufgeworfen werden, ob dies nicht bei allen Eiweißen der Fall ist, aber bei den meisten übersehen worden ist, weil sie nicht in genügend salzfreier Form zur Untersuchung kamen. — Die Löslichkeit der einzelnen Hämoglobine ist sehr verschieden; nach Preyer[2]) zerfließt Rinderhämoglobin an der Luft, während das des Eichhörnchens sich erst in 597 Tln. Wasser löst, das des Raben in kaltem Wasser kaum aufgelöst werden kann. In der Wärme ist die Löslichkeit viel größer, von Hundehämoglobin lösen sich in 100 Tln. Wasser bei 5° nur 2 Tle., bei 18° 12 bis 15 Tle. Außerdem ist das reduzierte immer löslicher als das Oxyhämoglobin. Das Hämoglobin ist schwer aussalzbar, etwa so wie die Albumine, d. h. es wird durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat bei neutraler Reaktion nicht ausgesalzen, sondern nur durch Sättigen mit Magnesium-Natriumsulfat. Für Ammonsulfat ist die untere Fällungsgrenze nach Schulz[3]) 6,5, die obere erst nahe bei der vollständigen Sättigung.

Das Oxyhämoglobin ist nach Kühne[4]) und Preyer[5]) eine Säure, ebenso oder noch stärker nach Menzies[6]) und Jäderholm[7]) das Methämoglobin, nicht aber das Hämoglobin. Eine Fällung durch Säure tritt nicht ein, da durch äußerst geringe Säuremengen das Hämoglobin in seine Bestandteile zerlegt wird (s. unten).

Die Koagulationstemperatur des Hämoglobins beträgt nach Preyer[1]) 64°; doch tritt schon bei längerem Erwärmen auf 54° eine allmähliche Zersetzung ein. In völlig trockenem Zustande kann es lange ohne Denaturierung erhitzt werden, nur kommt es leicht zu der Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin. Auch durch Alkohol wird das Hämoglobin nur langsam denaturiert, was aber wohl mit seiner durch häufiges Umkristallisieren ermöglichten Salzfreiheit zusammenhängt. Die Kristalle gehen dabei nach Preyer[1]) und Nencki[8]) in Pseudomorphosen über (s. unten). Aber schon vor der vollständigen Denaturierung beeinflußt der Alkohol die Dissoziation des Oxyhämoglobins, so daß es

---

[1]) W. Preyer, Pflügers Archiv **1**, 395 (1868). — [2]) Derselbe, Die Blutkristalle, Jena 1871, S. 54. — [3]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [4]) W. Kühne, Virchows Arch. **34**, 423 (1865). — [5]) W. Preyer, Zentralblatt für die medizin. Wissenschaft 1867, Nr. 18. — [6]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 402 (1895). — [7]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biologie **20**, 419 (1884). — [8]) M. Nencki, Schmiedebergs Archiv f. experim. Pathol. und Pharm. **20**, 332 (1885).

dem Methämoglobin ähnlicher wird[1][2]). Bei darauf gerichteten Versuchen darf daher kein Alkohol zur Kristallisation verwendet werden[2]).

Wie Salkowski[3]) und Formanek[4]) gefunden haben, wird das Hämoglobin, im Gegensatz zu den einfachen Eiweißkörpern, durch Schütteln mit etwas Chloroform ausgefällt. Seine Eigenschaften scheinen dabei nicht verändert zu werden.

Bemerkenswert ist die von Hoppe-Seyler[5]) u. a. beobachtete große Resistenz des Hämoglobins gegen die Fäulnis, die zwar das Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin umwandelt, dies aber nicht weiter angreift. Auch gegen Trypsin ist nach Hoppe-Seyler[5]) Hämoglobin sehr resistent, besonders solange es sich in den lebenden roten Blutkörperchen befindet[6]). Wie weit diese Unangreifbarkeit auf der Beimengung von Antifermenten beruht, inwieweit sie anderseits eine allgemein verbreitete Eigenschaft der reinen kolloidalen Eiweißkörper ist, erscheint hier so wenig klar wie bei den Serumeiweißen.

Die doppelte Bestimmung des Molekulargewichts des Hämoglobins ist schon S. 152 besprochen worden. Durch Ausrechnung der Analysenzahlen ist Jaquet[7]) zu der gleichen Zahl gekommen wie Hüfner[8]) durch Bestimmung der Gasbindung, 16669.

Im Gegensatz zum Globin und allen einfachen Eiweißkörpern ist das Hämoglobin, wie Gamgee und Croft Hill[9]) gefunden haben, rechtsdrehend. Sie bestimmten

| | |
|---|---|
| Hämoglobin . . . . . | $\alpha_C = + 10{,}4$ |
| Globin . . . . . | $\alpha_C = + 54{,}2.$ |

Ferner hat Gamgee[10]) gefunden, daß Hämoglobin und seine verschiedenen Verbindungen mit Gasen im elektrischen Felde diamagnetisch, das Hämatin dagegen stark magnetisch ist.

Außer den roten Blutkörperchen findet sich Hämoglobin, und zwar von gleichen Eigenschaften in den Muskeln der Wirbeltiere. Mac Munn bestreitet dies zwar und behauptet statt dessen die Existenz von Myohämoglobin usw., die spektroskopisch verschiedenen Hämoglobinderivaten entsprechen sollen; doch sind seine Angaben von Hoppe-Seyler[11]), Levy[12]) und Mörner[13]) widerlegt worden. Nach

---

[1]) A. Löwy, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 449 (1899). — [2]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1901, Suppl., S. 187. — [3]) E. Salkowski, Deutsche medizinische Wochenschrift 1888, Nr. 16 (zitiert nach dem folgenden); Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 329 (1900). — [4]) E. Formanek, ibid. **29**, 416 (1900). — [5]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 121 (1877). — [6]) H. Sachs, Münchener medizin. Wochenschr. 1902, S. 189. — [7]) A. Jaquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 289 (1889). — [8]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1894, S. 130. — [9]) A. Gamgee u. Croft Hill, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 913 (1903). — [10]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1901). — [11]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 106 (1889). — [12]) L. Levy, ibid. **13**, 309 (1888). — [13]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 456 (1897).

Mörner[1]) besitzt das Muskelhämoglobin alle Eigenschaften des Bluthämoglobins, nur sind die Streifen bei der Spektraluntersuchung alle etwas nach dem roten Ende verschoben, das Zentrum der Oxyhämoglobinstreifen z. B. von 577 und 540 auf 581 und 543; wie später zu erwähnen, bedeutet dies keine entscheidende Differenz. — Endlich kommt das Hämoglobin bei manchen Wirbellosen, Weichtieren, Crustaceen und Würmern im Blute vor, aber nicht, wie bei den Wirbeltieren, in Blutkörperchen, sondern in Lösung. Eine Zusammenstellung der Tiere, bei denen Hämoglobin beobachtet worden ist, findet sich bei Halliburton[2]). Bei anderen finden sich nach Mac Munn[3]) Spaltungsprodukte des Hämoglobins, besonders Hämatoporphyrin. Doch ist auch hier die Präexistenz dieser Körper unbewiesen. — Über einige dem Hämoglobin ähnliche Farbstoffe, Hämocyanin usw. s. unten S. 264.

## Die Kristalle des Hämoglobins und Oxyhämoglobins.

Das Oxyhämoglobin ist der am leichtesten kristallisierende von allen Eiweißkörpern und daher am längsten in dieser Form bekannt. Zur Darstellung werden zunächst die roten Blutkörperchen durch wiederholtes Dekantieren, am besten auf der Zentrifuge, unter Zusatz von Kochsalzlösung vom Plasma, bzw. Serum befreit und dann das Hämoglobin aus ihnen in Freiheit gesetzt, d. h. das Blut lackfarben gemacht. Es geschieht dies entweder durch Verdünnen mit Wasser oder durch wiederholtes Gefrierenlassen und Wiederauftauen, oder am häufigsten durch Zusatz einer kleinen Menge von Äther, den man dann langsam verdunsten läßt. Schuurmans-Stekhoven[4]) zerstört die Blutkörperchen ohne chemischen Zusatz, rein mechanisch durch Schütteln mit Asbestflocken.

Wenn man eine derartige Hämoglobinlösung in die Kälte stellt, so kristallisiert sie bei den am leichtesten kristallisierenden Blutarten von selbst; kleine Mengen scheiden sich z. B. beim langsamen Eindunsten unter dem Objektträger, wie Ewald[5]) beschreibt, in gut ausgebildeten Kristallen aus. Bei größeren Portionen ist dagegen in der Regel ein Zusatz von Alkohol erforderlich; nach Hoppe-Seylers[6]) Vorschrift kühlt man das lackfarbene Blut auf 0° ab, setzt $^1/_4$ Vol. ebenfalls auf 0° abgekühlten Alkohols hinzu und läßt einige Tage bei — 5 bis — 10° stehen. Dann löst man die Kristalle in wenig auf 35° erwärmten Wassers, filtriert von den ungelöst bleibenden Resten, den Stromata der Blutkörperchen, ab und setzt die Lösung unter erneutem Alkohol-

---

[1]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresberichte für Tierchemie 27, 456 (1897). — [2]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 6, 300 (1885). — [3]) Mac Munn, ibid. 7, 240 (1886). — [4]) Schuurmans-Stekhoven, Malys Jahresber. f. Tierchemie 31, 212 (1901). — [5]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. 22, 459 (1886). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, S. 169 (1867); Handbuch der physiol.-chem. Analyse.

zusatz wieder der Kälte aus; in dieser Weise kann man noch mehrmals umkristallisieren und erhält so ein sehr reines, aschefreies Präparat. Abänderungen dieser Vorschrift stammen von Zinnofsky[1]), der das Blut ohne vorherige Entfernung des Serums durch Ätherzusatz lackfarbig machte und die Stromata dann durch Auflösen in sehr verdünntem Ammoniak und vorsichtiges Neutralisieren mit Salzsäure beseitigte, und von Jaquet[2]), der bei Hühnerblut $^1/_3$ Vol. Äther bei 35° zusetzte, da die kernhaltigen Blutkörperchen sonst eine Gallerte bilden. Schuurmans-Stekhoven füllt das lackfarbig gemachte Blut in einen Dialysierschlauch und hängt diesen in Alkohol von 45 Proz.; sobald die Kristallisation beginnt, nimmt er das Blut heraus und stellt es in Eis. Er schränkt so den Zusatz von Alkohol möglichst ein.

Nach einer ganz anderen Methode erhielt Schulz[3]) Hämoglobinkristalle. Er versetzte, wie bei dem Hofmeisterschen Verfahren zur Kristallisation des Eieralbumins, lackfarben gemachten Blutkörperchenbrei mit dem gleichen Volum gesättigter Ammonsulfatlösung und filtrierte von dem Niederschlag von Globulin usw. ab. Im Filtrat kristallisierte das Hämoglobin aus und konnte in der gleichen Weise mehrmals umkristallisiert werden. Es erwies sich, um ein zu rasches Kristallisieren zu verhindern, als vorteilhaft, den Zusatz unter Eiskühlung vorzunehmen und dann erst bei Zimmertemperatur kristallisieren zu lassen. Das Präparat zeigt schöne, von organischen Beimengungen freie Kristalle, enthält aber Ammonsulfat, von dem es durch die Dialyse befreit werden muß. Nach Schulz[4]) erhält man bei der Kristallisation von Serumalbumin aus hämoglobinhaltigem Serum gelegentlich Hämoglobin zwischen den Albuminkristallen.

Gut kristallisieren nach Hoppe-Seyler die schwer löslichen Hämoglobine aus dem Blute von Hund, Pferd, Meerschweinchen, Eichhörnchen, der Ratte; ferner das aus Vogelblut, von Gans, Ente und Taube. Die leicht löslichen Hämoglobine kristallisieren dagegen schlechter, so die aus dem Blute von Mensch, Rind, Schaf, Schwein, Kaninchen, etwas besser aus dem von Maus, Maulwurf, Fledermaus. Doch sind auch diese alle kristallinisch dargestellt worden, zuletzt das Hämoglobin der Katze von Krüger[5]) und Abderhalden[6]). Weitere Angaben über die Hämoglobinkristalle einer großen Menge von Tieren gibt Preyer[7]). — Die Literatur über Blutkristalle findet sich bei U. Kobert[8]) und Schulz[9]).

---

[1]) O. Zinnofsky, Zeitschrift f. physiolog. Chem. **10**, 16 (1885). — [2]) A. Jaquet, ibid. **14**, 289 (1889). — [3]) F. N. Schulz, ibid. **24**, 449 (1898). — [4]) Derselbe, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena, Fischer, 1901. — [5]) Fr. Krüger, Zeitschr. f. Biologie **26**, 452 (1890); Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 256 (1898). — [6]) E. Abderhalden, ibid. **24**, 545 (1898). — [7]) W. Preyer, Blutkristalle, Jena 1871. — [8]) H. U. Kobert, Zeitschrift f. angewandte Mikroskopie V, 6 bis 10 (1900). — [9]) F. N. Schulz, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena, Fischer, 1901.

Zur Darstellung dürfte sich wohl am besten das Blut von Hunden oder Pferden eignen; auch Schweineblut-Hämoglobin kristallisiert nach Otto[1]) gut, ist aber sehr löslich.

Schwieriger ist es, das viel löslichere reduzierte Hämoglobin zur Kristallisation zu bringen. Zuerst gelang es Kühne[2]), später Gscheidlen[3]), Ewald[4]), Nencki[5]), Gürber[6]) u. a. Gscheidlen empfiehlt, das Blut erst der Fäulnis auszusetzen, die dem Hämoglobin (siehe oben) nichts anhaben kann, Gürber entfernt störende Stoffe durch Dialyse. Die Methode ist die gleiche wie beim Oxyhämoglobin.

Das Oxyhämoglobin und Hämoglobin kristallisieren in Tafeln, Platten, Prismen oder Nadeln, die dem rhombischen System angehören, nur die des Eichhörnchens nach Hoppe-Seyler im hexagonalen System, die des Meerschweinchens in Tetraedern. Die verschiedenen Kristallformen gehen beim Umkristallisieren ineinander über, die Unterschiede haben also keine Bedeutung; genauere Messungen der Winkel usw. hat v. Lang[7]) vorgenommen. Bei den schlecht kristallisierenden Blutarten sind die Kristalle meist nur mikroskopisch sichtbar, aus Pferdeblut erhielten Hüfner und Bücheler[8]) dagegen schöne, große Nadeln von 2 bis 3 mm Länge und 0,5 mm Dicke; Gscheidlen hat einmal einen Hämoglobinkristall von 3,5 cm Länge dargestellt.

Das optische Verhalten der Kristalle ist von Preyer, dann genauer von Ewald[4]) untersucht worden. Sie sind undurchsichtig, seidenglänzend und doppelbrechend; ferner haben sie einen sehr ausgesprochenen Pleochroismus. Am schönsten zeigen ihn die Kristalle des reduzierten Hämoglobins; bei Betrachtung mit nur einem Nicol haben sie drei sehr differente Achsenfarben, blaupurpurn, rotpurpurn, farblos. Die Oxyhämoglobinkristalle zeigen den Pleochroismus weniger gut, aber immerhin deutlich, indem sie je nach der Stellung des Nicols bald dunkel scharlachrot, bald hell gelbrot aussehen. Auch die anderen, später zu erwähnenden Hämoglobinderivate geben dieselbe Erscheinung: das Methämoglobin ist dunkel schwarzbraun und hell gelbbraun, bei dünnen Kristallen farblos, das Kohlenoxydhämoglobin purpurn und weiß, das Hämin dunkel schwarzbraun und hell gelbbraun. Ferner zeigen sie entsprechend der Achsenrichtung auch verschiedene Spektralerscheinungen, indem die Streifen nach dem roten oder dem violetten

---

[1]) J. Otto, Zeitschrift für physiologische Chemie **7**, 57 (1882). — [2]) W. Kühne, Virchows Archiv **34**, 423 (1865). — [3]) R. Gscheidlen, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **16**, 421 (1878). — [4]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biologie **22**, 459 (1886). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 28 und 410 (1886). — [6]) Gürber, Sitzungsber. d. physik.-mediz. Ges. zu Würzburg 1893 (Separatabdr.). — [7]) V. v. Lang, Wiener Akademie **46**, 1862 (nach Preyer). — [8]) G. Hüfner und Bücheler, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **8**, 358 (1884).

Ende des Spektrums verschoben sind. Ewald erinnert daran, daß derartige Erscheinungen auch bei Auflösungen eines und desselben Körpers in Lösungsmitteln von verschiedenem Dispersionsvermögen beobachtet worden sind, und betont, wie vorsichtig man infolgedessen sein müsse bei der Beurteilung kleiner spektroskopischer Differenzen, wie sie die Hämoglobinderivate unter verschiedenen Verhältnissen oft zeigen.

Durch Liegen, Eintrocknen, Alkoholwirkung usw. werden die Kristalle denaturiert und in Pseudomorphosen verwandelt; doch können sie einen Teil ihrer optischen Eigenschaften, z. B. die Doppelbrechung[1]), dabei noch eine Zeitlang bewahren. Derartige Kristalle, die unter Alkohol unlöslich geworden waren, dagegen die Spektralerscheinungen und die Doppelbrechung noch deutlich erkennen ließen, hat Nencki[2]) als Parahämoglobin bezeichnet.

## Die Verbindungen des Hämoglobins mit Gasen und seine optischen Eigenschaften.

Bekanntlich sättigt sich das Blut der Wirbeltiere in den Lungen mit Sauerstoff und gibt diesen auf seinem Kreislauf durch den Körper an die Gewebe ab; das arterielle, sauerstoffhaltige Blut ist hellrot, das venöse, sauerstoffarme, dunkler rot bis purpurfarben, das sauerstofffreie Erstickungsblut ist noch viel dunkler, fast schwarz. Diese Sauerstoffaufnahme und die damit verbundene Farbenänderung beruht auf den gleichen Eigenschaften des in den roten Blutkörperchen enthaltenen Hämoglobins. — Eine Lösung von Hämoglobin nimmt bei Berührung mit einer Sauerstoffatmosphäre, etwa der Luft, auf ein Molekül ein Molekül Sauerstoff auf und geht dabei in das sogenannte Oxyhämoglobin über. Das Hauptkennzeichen der beiden Hämoglobine, des reduzierten und des sauerstoffhaltigen, ist ihr spektrales Verhalten, das zuerst von Hoppe-Seyler[3]) und Stokes[4]), später insbesondere von Hüfner[5]) untersucht worden ist; das Spektrum der Hämoglobinderivate

---

[1]) W. Preyer, Blutkristalle, Jena 1871. — [2]) M. Nencki, Schmiedebergs Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. **20**, 332 (1885). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **33**, 446 (1862); Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1864, S. 261, 817, 834; Medizinisch-chemische Untersuchungen, S. 169 (1867). — [4]) G. G. Stokes, Philosoph. Magazine and Journ. of Science **27**, 4. Ser., p. 388 (1864); Proc. Royal Soc. 1864, 16. Juni (nach Neumeisters Lehrbuch zitiert). — [5]) G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. [2] **22**, 362 (1880); C. v. Noorden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 9 (1879); in beiden Arbeiten findet sich die theoretische Auseinandersetzung seiner Methodik; G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 317 (1877); **1**, 386 (1878); **3**, 1 (1878); **8**, 358 (1884); **10**, 218 (1886); **12**, 568 (1888); **13**, 285 (1888). Die endgültigen Bestimmungen stehen in den letzten Arbeiten: G. Hüfner, Archiv für (Anat. und) Physiol. 1890, S. 1; 1894, S. 130, 209; 1895, S. 213; 1901, Suppl., S. 187.

im Blau und Violett untersuchte auf photographischem Wege Gamgee[1]). — Genauer beschrieben sind die optischen Eigenschaften der Hämoglobinderivate von Formánek[2]) und Ziemke und Müller[3]).

Das Oxyhämoglobin hat danach zwei scharfe, gut begrenzte Spektralstreifen in Gelb und Grün zwischen den Fraunhoferschen Linien $D$ und $E$, von denen der eine schmälere und schärfer begrenzte dicht neben $D$ beginnt und am schärfsten zwischen 582 und 571 $\mu\mu$ sichtbar ist. Der zweite liegt zwischen 550 und 526 $\mu\mu$, seine größte Intensität, innerhalb deren Hüfner seine spektrophotometrischen Messungen ausführte, ist zwischen 531,5 und 542,5. Dieser zweite hat für das Auge keine ganz so hohe Intensität wie der erste, doch ist dies nach Hüfner bei spektrophotometrischen Messungen nicht der Fall. Der für das Oxyhämoglobin charakteristische Quotient der Absorptionskoeffizienten an der Stelle größter Dunkelheit des zweiten Streifens und der vollständig erhellten zwischen den beiden Streifen — 554 bis 565 $\mu\mu$ —, beträgt nach Hüfner 1,578. Einen dritten Streifen, von etwa derselben Intensität, beobachtete Gamgee im Blau zwischen den Linien $G$ und $H$, bei den Wellenlängen 404 bis 424 $\mu\mu$; die größte Intensität liegt bei 414, d. h. dicht neben der Linie $h$. Die Streifen sind nach Hoppe-Seyler und Gamgee bei einer Schichtdicke von 1 cm noch bei einem Gehalt von 0,1 g Oxyhämoglobin in 1 Liter Wasser gut wahrzunehmen. Gamgee macht darauf aufmerksam, daß das Hämoglobin gerade das stärkst sichtbare und das stärkst aktinische Licht absorbiert.

Das reduzierte Hämoglobin hat dagegen im Gelbgrün nur einen Streifen, der ziemlich genau in der Mitte zwischen $D$ und $E$, somit auch zwischen den Streifen des Oxyhämoglobins gelegen ist. Er ist breiter, aber weniger scharf begrenzt und weniger intensiv als die Streifen des Oxyhämoglobins. Hüfner fand den Quotienten der Extinktionskoeffizienten, an derselben Stelle gemessen wie beim Oxyhämoglobin, 0,7617. Im Violett hat es nach Gamgee einen Streifen zwischen den Wellenlängen 415 und 436 $\mu\mu$, mit der größten Intensität etwa bei 425. Der Streifen ist also schmäler als der des Oxyhämoglobins und etwas nach dem roten Ende verschoben.

Eine Hämoglobinlösung nimmt beim Schütteln mit Luft Sauerstoff auf, wobei das Spektrum des Hämoglobins in das des Oxyhämoglobins übergeht; Blut oder lackfarbenes Blut verhält sich ebenso. Durch reduzierende Agentien wird es wieder in Hämoglobin zurückverwandelt; gewöhnlich werden dazu Schwefelammonium oder das sogenannte Stokessche Reagens (eine ammoniakalische Lösung von Ferrosulfat)

---

[1]) Arthur Gamgee, Zeitschr. f. Biologie **34**, 505 (1896). — [2]) J. Formánek, Zeitschr. f. analytische Chem. **40**, 505 (1901); zitiert nach Malys Jahresber. **31**, 223. — [3]) E. Ziemke u. Franz Müller, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl., S. 177.

verwendet, doch hat sich Hüfner auch mit Vorteil des Hydrazinhydrats bedient; Siegfried[1]) und Novi[2]) benutzten Hydrosulfit, das aber anscheinend nur unvollständig reduziert. Die Verbindung mit dem Sauerstoff ist eine sehr lockere und gibt bei Herabsetzung des Sauerstoffdruckes Sauerstoff ab. Durch das Vakuum oder durch anhaltendes Durchleiten eines indifferenten Gases, Wasserstoff oder Stickstoff, wird der Sauerstoff vollständig verdrängt. Auch Kohlensäure, die im venösen Blute vorhanden ist, vertreibt den Sauerstoff, hat aber daneben noch andere Wirkungen. Siegfried[1]) hat einmal angegeben, und Novi[2]) dies bestätigt, daß zwischen dem Oxyhämoglobin und dem Hämoglobin eine Zwischenstufe existierte, die er Pseudohämoglobin nannte und die zwar noch einen gewissen Teil des Sauerstoffs gebunden enthält, aber das Spektrum des reduzierten Hämoglobins zeigt; da die Angabe nur auf der Besichtigung des Spektrums, nicht auf spektrophotometrischer Messung beruht, ist sie nach Hüfner[3]) nicht beweiskräftig.

Die Menge Sauerstoff, welche 1 g Hämoglobin zu binden vermag, ist von Hüfner in oft erneuten Versuchsreihen ermittelt worden, die vor allem durch die exakte Bestimmung der angewendeten Hämoglobinmengen große Schwierigkeiten boten, und die, wie sich schließlich ergab, wegen der Dissoziation der Hämoglobin-Sauerstoffverbindung keine vollständig genauen Werte ergeben konnten. Diese letztere Schwierigkeit fiel bei dem viel weniger dissoziierten Kohlenoxydhämoglobin nahezu fort. Erst bei diesem fand Hüfner, daß 1 g Hämoglobin 1,338 ccm Kohlenoxyd bindet, und da sich Sauerstoff und Kohlenoxyd in gleichen Volumverhältnissen vertreten, auch die gleiche Menge Sauerstoff. Es ist dies die Maximalzahl, die nur bei hohem Sauerstoffdruck annähernd erreicht wird. Diese Zahl ist sehr konstant, und zahlreiche Versuche von Hüfner, Dybkowski[4]), Herter[5]), Worm Müller[6]), Setschenow[7]) u. a. haben mit Sicherheit erwiesen, daß die maximale Sauerstoffbindung von frischem Blut und auf verschiedene Art bereiteten Hämoglobinlösungen identisch ist. Auch spektrophotometrisch besteht kein Unterschied.

Falls kein starker Sauerstoffüberschuß vorhanden ist, wird dagegen stets ein Teil des Gases durch Dissoziation frei, und in bezug auf die Dissoziation ist das Hämoglobin sehr empfindlich. Schon durch den zur Darstellung der Hämoglobinkristalle benutzten Alkohol wird es

---

[1]) M. Siegfried, Archiv f. (Anatomie u.) Physiologie 1890, S. 385. — [2]) Ivo Novi, Pflügers Archiv f. die gesamte Physiolog. **56**, 289 (1894). — [3]) G. Hüfner, Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1894, S. 130 (S. 140). — [4]) W. Dybkowski, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 117 (1866). — [5]) F. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 98 (1879). — [6]) J. Worm Müller, Untersuchungen aus der Leipziger physiologischen Anstalt **5**, 119 (1870). — [7]) J. Setschenow, Pflügers Archiv für die gesamte Physiol. **22**, 252 (1880).

verändert, und Hüfner fand daher die Dissoziation früher zu niedrig. Erst Löwy[1]) zeigte, daß frisches Blut schon bei geringen Druckverminderungen erheblich Sauerstoff abspaltet, und Hüfner[2]) hat das bestätigt. Hüfner[2]) findet folgende Tabelle, in der links der Partiardruck des Sauerstoffs in Millimetern Quecksilbern angegeben ist; die rechte Zahl sagt, ein wie großer Prozentsatz der maximal gebundenen Sauerstoffmenge bei diesem Druck abgespalten wird.

| Partiardruck des $O_2$ in mm Hg | Proz. Sauerstoff abgespalten | Partiardruck des $O_2$ in mm Hg | Proz. Sauerstoff abgespalten |
|---|---|---|---|
| 5 | 63,9 | 75 | 10,8 |
| 10 | 47,6 | 80 | 10,2 |
| 15 | 37,7 | 85 | 9,7 |
| 20 | 31,2 | 90 | 9,2 |
| 25 | 26,7 | 95 | 8,7 |
| 30 | 23,3 | 100 | 8,3 |
| 35 | 20,5 | 110 | 7,6 |
| 40 | 18,6 | 120 | 7,0 |
| 45 | 16,8 | 130 | 6,5 |
| 50 | 15,4 | 140 | 6,1 |
| 55 | 14,3 | 150 | 5,7 |
| 60 | 13,2 | 160 | 5,4 |
| 65 | 12,3 | | |
| 70 | 11,5 | | |

Bei einer graphischen Aufzeichnung würde die Kurve erst bei niederem Druck steil steigen, dann eine breite Umbiegung haben, um endlich von einem Druck an, der etwa $^3/_4$ des Atmosphärendruckes entspricht, sich der maximalen Bindung asymptotisch zu nähern. Eine direkte Berechnung der Sauerstoffbindung im Blute unter verschiedenem Barometerdruck ist hieraus nicht ohne weiteres möglich[3]).

Die Dissoziation des Oxyhämoglobins ist größer bei verdünnten Lösungen und bei höherer Temperatur und entspricht auch, wie Hüfner[4]) eingehend ausführt, den sonst bei derartigen Dissoziationserscheinungen geltenden Gesetzen.

Über die Art, in welcher die lockere Sauerstoffbindung zustande kommt, und über die Atomgruppierung, durch die sie bedingt wird, kann man sich eine exakte Vorstellung zurzeit noch nicht machen;

[1]) A. Löwy, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 449 (1889). — [2]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl., S. 187. — [3]) Schumburg und N. Zuntz, Pflügers Archiv **63**, 461 (1896); O. Cohnheim, Ergebnisse der Physiol. II, **1**, 625 ff. (1903). — [4]) G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 218 (1886); Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 28; 1901, Suppl., S. 187.

gewöhnlich wird angenommen, daß sie mit dem Eisengehalt bzw. mit dem farbigen Hämatin in Beziehungen stünde. Sie geht im allgemeinen nur in Lösungen vor sich, doch beobachteten Ewald [1]) und Bohr und Torup [2]) einen Übergang des reduzierten in Oxyhämoglobin auch an Kristallen, die allerdings feucht waren, so daß die Anwesenheit von Wasser wahrscheinlich erforderlich ist.

Bemerkenswert ist, daß nach Kühne [3]) und Preyer [4]) das Oxyhämoglobin eine ausgesprochene Säure ist, nicht aber das reduzierte Hämoglobin, und daß nach Menzies [5]) und Jäderholm [6]) das Methämoglobin, welches den Sauerstoff fest gebunden, nicht mehr in der lockeren Form des Oxyhämoglobins enthält, eine noch stärkere Säure ist. Einleiten von Sauerstoff macht nach Kühne eine Hämoglobinlösung saurer, als sie ist. Bei dem Methämoglobin, das bei saurer und alkalischer Reaktion verschiedene Spektra zeigt, wirkt nach Jäderholm Wasserstoff wie Alkali, Sauerstoff wie eine Säure. Auch ist an die Beobachtung Hoppe-Seylers [7]) zu erinnern, daß durch schwaches Erwärmen mit Ammoniak das Oxy- in reduziertes Hämoglobin verwandelt wird. Jedenfalls verdienen diese Verhältnisse im Hinblick auf die modernen Anschauungen über bewegliche Atomgruppen und Ähnliches eine erneute Untersuchung. Näheres s. unten. — Bei der Hitzekoagulation des Hämoglobins, also seiner Denaturierung bzw. Überführung in eine stabile Form, bleibt nach Hermann und Steger [8]) der größere Teil des Sauerstoffs und ebenso der anderen derart gebundenen Gase bei dem geronnenen Hämoglobin; ebenso wird bei der Spaltung des Hämoglobins in Globin und Hämatin Sauerstoff gebunden.

## Das Methämoglobin.

Außer dem labilen Oxyhämoglobin existiert noch eine stabile Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff, das Methämoglobin, das gleich bei den ersten Untersuchungen von Hoppe-Seyler und Stokes gefunden wurde. Der Name stammt von ersterem [9]). Das Oxyhämoglobin hat die Neigung, bei längerem Liegen in das stabilere Methämoglobin überzugehen; ohne besondere Vorsichtsmaßregeln tritt diese Umwandlung mehr oder weniger rasch immer ein, so daß länger aufbewahrtes Oxyhämoglobin meist ganz oder teilweise aus Methämoglobin besteht. Die erwähnte Verminderung der Sauerstoffdissoziation

---

[1]) Aug. Ewald, Zeitschr. f. Biologie 22, 459 (1886). — [2]) Chr. Bohr u. S. Torup, Skandinav. Arch. f. Physiol. 3, 69 (1891). — [3]) W. Kühne, Virchows Archiv 34, 423 (1865). — [4]) W. Preyer, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1867, Nr. 18; Derselbe, Pflügers Archiv 1, 395 (1868). — [5]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. 17, 402 (1895). — [6]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biologie 20, 419 (1884). — [7]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1864, S. 817. — [8]) L. Hermann und Th. Steger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 10, 86 (1875). — [9]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1865, S. 65.

bei Verwendung des Alkohols zur Kristallisation ist wohl schon der erste Beginn der Methämoglobinbildung.

Außerdem entsteht das Methämoglobin durch eine ganze Reihe von sehr verschiedenen Reagenzien. Dies sind nach Dittrich[1]) sowohl oxydierende Substanzen, Ozon, Jod, Chlorate, Permanganate, Nitrite und Nitrate, Ferricyankalium, als auch reduzierende, Wasserstoff, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Allantoin, Hydrochinon usw.; endlich auch viele andere Körper, Anilin, Toluidin, Acetanilid, Acetphenetidin, Glyzerin usw. Von diesen wurden besonders die salpetrigen Salze, aber auch Amylnitrit, Nitroglyzerin usw. von Gamgee[2]) studiert, später dagegen meist das Ferricyankalium zur Herstellung benutzt, so von Hüfner[3]), Külz[4]), Otto[5]), v. Mering[6]), Jäderholm[7]), v. Zeynek[8]) und Hüfner[9]). Außerdem ist gewöhnlich ein anderes Umwandlungs-, richtiger Zersetzungsprodukt, das Acidhämoglobin, mit dem Methämoglobin zusammengeworfen worden, das erst Harnack als eigenen Körper erkannt hat (s. u.). Die gelegentlich bestrittene Einheitlichkeit und Konstanz des Methämoglobins hat v. Zeynek dargetan.

Auch im lebenden Blute[6])[10]) kommt die Umwandlung in Methämoglobin durch dieselben, daher giftigen Mittel zustande, aber nach Dittrich und v. Mering nur durch diejenigen Mittel, welche in die Blutkörperchen einzudringen vermögen, wozu die Chlorate und Ferricyankalium nicht gehören, wohl aber Amylnitrit, Nitrobenzol, Antifebrin.

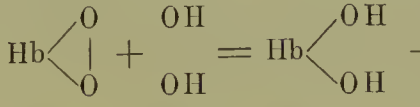
Die wichtigste Eigenschaft des Methämoglobins ist, daß es keinen durch Druckverminderung auspumpbaren Sauerstoff enthält. Infolgedessen wurde es anfangs von Hoppe-Seyler für ein Reduktionsprodukt des Hämoglobins, dann von Jäderholm[7]) wegen seiner Entstehung durch Ferricyankalium im Gegenteil für ein Oxydationsprodukt desselben, für ein Peroxyhämoglobin gehalten. Erst Hüfner und Külz[4]) und bald darauf Otto[5]) stellten den wahren Sachverhalt fest. Das Methämoglobin enthält ebensoviel Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber in festerer Bindung, so daß er ihm nicht durch das Vakuum entzogen werden kann. Haldane[11]) und Hüfner[9]) und v. Zeynek[8]) haben dies später noch durch weitere Versuche gestützt, indem sie zeigten, daß bei der Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin durch Ferricyankalium zwar der Sauerstoff des Oxyhämoglobins entweicht,

---

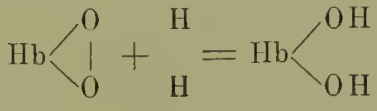
[1]) P. Dittrich, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **29**, 247 (1891). — [2]) A. Gamgee, Philosoph. Trans. **158**, I, 159 (1868). — [3]) G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 366 (1884). — [4]) Derselbe u. R. Külz, ibid. **7**, 366 (1883). — [5]) G. Hüfner und J. G. Otto, ibid. **7**, 65 (1882); J. G. Otto, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **31**, 245 (1883). — [6]) v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 186 (1883). — [7]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biologie **16**, 1 (1880); **20**, 419 (1884). — [8]) R. v. Zeynek, Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1899, S. 460. — [9]) G. Hüfner, ibid. 1899, S. 491. — [10]) P. Dittrich, loc. cit.; A. Dennig, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **65**, 524 (1900); zitiert nach Malys Jahresberichten **30**, 169. — [11]) John Haldane, Journ. of Physiology **22**, 298 (1898); **25**, 295 (1900).

aber die gleiche Menge Ferri- in Ferrocyankalium umgewandelt wird, daß also die Menge des mit dem Hämoglobin verbundenen Sauerstoffs die gleiche bleibt. Bei der Überführung des reduzierten Hämoglobins in Methämoglobin wird dagegen natürlich Sauerstoff gebunden, wobei nach Otto [1]) Oxyhämoglobin als Zwischenprodukt auftritt.

Auf Grund dieser ihrer Beobachtungen sind Hüfner und v. Zeynek zu folgender Auffassung der Methämoglobinbildung gelangt: Bei der Einwirkung oxydierender Mittel erfolgt die Umsetzung:



Reduzierende wirken dagegen nach der Gleichung:



Die Umwandlung durch indifferente Mittel oder allein durch das Liegen würde man sich durch die Wanderung von Wasserstoffatomen, etwa analog dem Übergange einer Keto- in eine Enolform, vorzustellen haben, wie sie unter anderem Brühl [2]) beschrieben hat. Der viel ausgeprägtere Säurecharakter des Methämoglobins stimmt, wie v. Zeynek betont, gut hiermit überein.

Durch Reduktionsmittel, besonders Schwefelammonium und das Stokessche Reagens, wird das Methämoglobin wieder zurückverwandelt, erst in Oxy-, dann in reduziertes Hämoglobin, ein Prozeß, den Hoppe-Seyler, Jäderholm u. a. spektroskopisch genau beobachtet haben. Die Fäulnis wirkt ebenso. Einige widersprechende Angaben beruhen wahrscheinlich auf Verwechselungen mit Hämatin, von dem das Methämoglobin spektroskopisch schwer zu unterscheiden ist, oder Acidhämoglobin. Die Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin erfolgt häufig nur allmählich. Bohr [3]) hat mehrere Modifikationen des Hämoglobins, die er als $\alpha$-, $\beta$-, $\gamma$-, $\delta$-Hämoglobin bezeichnet, beschrieben, die sich in ihrem Bindungsvermögen für Sauerstoff erheblich unterscheiden, und ebenso hat er derartige Differenzen im strömenden Blute entdeckt. Hüfner [4]) hat indessen dargetan, daß die Bohrschen Beobachtungen daher rühren, daß ein wechselnder Teil des Hämoglobins in Methämoglobin überging oder sonst Veränderungen erlitt. Auch Marchand [5]) beschreibt Erscheinungen, die für einen derartigen allmählichen Übergang sprechen.

---

[1]) G. Hüfner u. J. G. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 65 (1882); J. G. Otto, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 31, 245 (1883). — [2]) J. W. Brühl, Zeitschr. f. physikal. Chem. 30, 1 (1899). — [3]) Chr. Bohr und Sophus Torup, Skandinav. Archiv f. Physiol. 3, 69 (1891); Chr. Bohr, ibid. 3, 76, 101 (1891); Fr. Tobiesen, ibid. 6, 273 (1895); Chr. Bohr, Zentralbl. f. Physiol. 4, 249 (1890). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1894, S. 130. — [5]) F. Marchand, Virchows Arch. 77, 488 (1879).

Das Methämoglobin ist in Substanz und in saurer oder neutraler Lösung nicht schön rot, wie das Oxyhämoglobin, sondern braun, wie englischer Porter, in alkalischer Lösung dagegen ebenfalls rot. Während es anfangs nur in Lösung oder amorph bekannt war, gelang es Hüfner[1]) auch, es in Kristallen zu erhalten, graubraune, rehfarbene Nadeln, die in Masse eine Art Atlasglanz zeigen; sie sind aus Hunde-, Schweine- und Pferdehämoglobin gewonnen worden. Die Darstellung ist, nach erfolgter Überführung des Oxy- in Methämoglobin durch wenig Ferricyankalium, die gleiche wie beim Oxyhämoglobin. Die Zusammensetzung ist die des Oxyhämoglobins; die einzige Analyse ist bereits mitgeteilt. 100 ccm Wasser lösen bei 0° 5,851 g, bei höherer Temperatur viel mehr.

Das Methämoglobin hat in saurer und in alkalischer Lösung verschiedene Spektra, die am genauesten von Jäderholm[2]), dann auch von Araki[3]) und Gamgee[4]) untersucht worden sind. In saurer Lösung hat es einen sehr ausgeprägten Streifen im Orangerot, zwischen *C* und *D*, nahe bei *C*, mit der größten Intensität etwa zwischen 633 und 623 $\mu\mu$, nach Araki 648 bis 629, nach Dittrich[5]) bei 632 $\mu\mu$. Ein dem Anschein nach schwächerer Streifen, den Jäderholm aber bei der spektrophotometrischen Bestimmung nach Hüfner trotzdem ebenso intensiv fand wie den anderen, liegt im Hellblauen zwischen *G* und *F*, dicht neben *F*, zwischen 500 und 495. Ferner zeigen die Lösungen des sauren Methämoglobins zwei Streifen zwischen *D* und *E*, die genau die Lage der Streifen des Oxyhämoglobins besitzen, also 581 und 539 $\mu\mu$; dem Anschein nach sind sie schwächer als der erste Streifen, was Jäderholm photometrisch indessen nicht bestätigen konnte. Daß diese beiden Bänder wirklich dem Methämoglobin zukommen, ist unwahrscheinlich. Sie werden vielmehr nach Araki und Menzies[6]) durch geringe Verunreinigungen von Oxyhämoglobin oder Hämatin, das dieselben Streifen zeigt, bedingt. Und dasselbe gilt von den Absorptionsverhältnissen im äußersten Violett. Nach Gamgee hat das Methämoglobin, genau wie das Hämatin, einen breiten, intensiven Streifen zwischen *h* und *L*. Bei großer Verdünnung beschränkt er sich auf *K* und *H*, bei stärkerer Konzentration reicht er bis *M*, bei noch höherer bis weit ins Ultraviolett hinein. — Das alkalische Methämoglobin hat nach Jäderholm drei Streifen, an den beiden Seiten der *D*-Linie, die oft zusammenfließen, mit den Zentren 602 und 578, und bei *E*, mit dem Zentrum 539. Verschmelzen die ersteren beiden, so sieht man

---

[1]) G. Hüfner und J. G. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 65 (1882); G. Hüfner, ibid. **8**, 366 (1884); Derselbe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 491; R. v. Zeynek, ibid. 1899, S. 460. — [2]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biolog. **16**, 1 (1880); **20**, 419 (1884). — [3]) Tr. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 405 (1890). — [4]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biolog. **34**, 505 (1896). — [5]) Paul Dittrich, Schmiedebergs Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **29**, 247 (1891). — [6]) E. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 402 (1895).

einen Streifen violettwärts von der *D*-Linie, der über diese weg bis ins Rot geht [1]). Die beiden letzteren decken sich wieder mit dem Oxyhämoglobinstreifen. v. Zeynek hat das Methämoglobin in alkalischer Lösung spektrophotometrisch untersucht; das Absorptionsverhältnis, an der gleichen Stelle gemessen wie beim Oxyhämoglobin, ist 1,185; das Absorptionsvermögen des Methämoglobins ist also wesentlich geringer als das des Oxyhämoglobins, was bei Blutuntersuchungen unter Umständen zu berücksichtigen ist.

Über das Photomethämoglobin s. u. beim Cyanmethämoglobin.

## Das Acidhämoglobin.

Wenn Säuren auf Hämoglobin einwirken, so wird dasselbe zerlegt; durch stärkere Säuren oder bei längerer Einwirkung zerfällt es in Hämatin und Globin. Durch vorübergehende Wirkung schwacher organischer oder äußerst verdünnter Mineralsäuren entsteht dagegen zunächst ein Zwischenprodukt, das Acidhämoglobin. Diese Tatsachen sind bereits von Hoppe-Seyler [2]) und Stokes beobachtet, dann sehr eingehend von Preyer [3]), später von Straßburg [4]) untersucht worden; aber man hat das Acidhämoglobin immer als Methämoglobin aufgefaßt und die Säuren auf eine Stufe mit dem Ferricyankalium, Amylnitrit usw. gestellt. Erst Harnack [5]) hat es als einen eigenen Körper erkannt und damit eine ganze Reihe von Tatsachen verständlicher gemacht. Das Acidhämoglobin ist braun wie die Methämoglobinlösungen und hat auch ein ganz ähnliches Spektrum wie das Methämoglobin: es zeigt die beiden Streifen des Oxyhämoglobins im Grün und daneben einen Streifen im Rot. Dieser letztere aber liegt weiter nach dem roten Ende als der des Methämoglobins, nämlich an beiden Seiten der *C*-Linie, während der Methämoglobinstreifen nur die *C*-Linie erreicht und der ebenfalls leicht damit zu verwechselnde Streifen des sauren Hämatins noch mehr nach Rot hin liegt. — Das Acidhämoglobin charakterisiert sich demnach auch spektroskopisch als ein Zwischenglied zwischen dem Oxyhämoglobin und dem Hämatin, und dasselbe gilt von seinem Verhalten zu dem Sauerstoff; je mehr Säure man zu dem Hämoglobin hinzusetzt, desto weniger Sauerstoff vermag es nach Straßburg zu binden. Ob es durch Alkalien oder andere Mittel wieder in Hämoglobin oder Oxyhämoglobin zurückverwandelt werden kann, ist unklar, da es, wie gesagt, bisher immer mit dem Methämoglobin vermengt wurde. — Von großer Bedeutung ist, daß auch anhaltende Einwirkung

---

[1]) E. Ziemke u. Franz Müller, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl., S. 177. — [2]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **29**, 233 (1864); Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1865, S. 65. — [3]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868); Derselbe, Blutkristalle, Jena 1871. — [4]) G. Straßburg, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **4**, 454 (1871). — [5]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899).

von Kohlensäure zur Bildung von Acidhämoglobin führt. Manche Beobachtungen von Hoppe-Seyler, Bohr u. a. finden vielleicht dadurch ihre Erklärung.

Alkalien sollen ein ähnliches Umwandlungsprodukt machen, das Kathämoglobin[1]), das sich auch spektroskopisch als ein Mittelding zwischen Hämoglobin und Hämatin darstellt.

## Das Kohlenoxydhämoglobin.

Ebenso wie mit dem Sauerstoff geht das Hämoglobin eine Verbindung mit dem Kohlenoxyd ein; sie ist unter Bestätigung älterer Untersuchungen von Lothar Meyer, der 1858 die Verdrängung des Sauerstoffs aus dem Blut durch ein gleiches Volum Kohlenoxyd beobachtete, zuerst von Hoppe-Seyler[2]) beschrieben worden. Das Kohlenoxydhämoglobin unterscheidet sich von dem Oxyhämoglobin durch seine hellere, mehr kirschrote Farbe, der Schaum ist violett. Die Kristalle sind mit denen des Oxyhämoglobins isomorph, sehen aber dunkler, mehr bläulich aus. Nach Ewald[3]) zeigen sie zum Teil einen schwachen, zum Teil aber einen sehr schönen Pleochroismus, indem die Farbe bei wechselnder Nicolstellung von Purpurrot in nahezu Weiß umschlägt. Die Absorptionsstreifen sind denen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, nur sind sie etwas mehr nach *D* hin verschoben; auch ist der zweite Streifen weniger intensiv; an derselben Stelle gemessen, wie beim Oxyhämoglobin, fanden Hüfner und Külz[4]) den Quotienten der Absorptionskoeffizienten nur 1,13. Lösungen von Kohlenoxydhämoglobin und frisches, kohlenoxydhaltiges Blut zeigten keine Differenzen, ebensowenig Blutarten verschiedener Tiere. Im äußeren Violett hat es nach Gamgee zwischen *h* und *G* ebenfalls ein Band, das etwas schmäler und mehr nach dem roten Ende verschoben ist als das des Oxyhämoglobins. Sein Zentrum liegt bei 420,5 $\mu\mu$.

Die wichtigste Eigenschaft des Kohlenoxydhämoglobins ist aber seine größere Festigkeit. Es gibt das Kohlenoxyd nur schwer an das Vakuum ab; seine Dissoziation ist nach Hüfner[5]) 33mal kleiner als die des Oxyhämoglobins. Für eine 11prozentige Lösung bei einer Temperatur von 35° gibt Hüfner folgende Tabelle, die den Partiardruck des Kohlenoxyds in Millimetern Quecksilber und den Anteil des frei gewordenen Kohlenoxyds in Prozenten angibt:

| | |
|---|---|
| 0,5 mm Hg . . . . . | 12,9 Proz. CO frei |
| 1,0 „ „ . . . . . | 6,9 „ „ „ |

[1]) K. H. L. v. Klaveren, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 293 (1901). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, S. 52; Med.-chem. Untersuchungen, S. 169 (1867). — [3]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biolog. 22, 459 (1886). — [4]) R. Külz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 384 (1883). — [5]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 213.

| | |
|---|---|
| 2,5 mm Hg | 2,9 Proz. CO frei |
| 5,0 „ „ | 1,4 „ „ „ |
| 10 „ „ | 0,7 „ „ „ |
| 15 „ „ | 0,5 „ „ „ |
| 20 „ „ | 0,4 „ „ „ |
| 25 „ „ | 0,3 „ „ „ |
| 30 „ „ | 0,2 „ „ „ |
| 50 „ „ | 0,15 „ „ „ |
| 100 „ „ | 0,07 „ „ „ |

Seine Dissoziationskurve hat also eine viel steilere Umbiegung als die des Oxyhämoglobins, was schon vor Hüfner von Bock[1]) beobachtet wurde.

Wegen dieser größeren Festigkeit ist es von Hüfner und seinen Schülern[2]) wiederholt zur Bestimmung des mit dem Hämoglobin verbundenen Gasvolums benutzt worden; auch die früher angegebene endgültige Zahl, die zur Molekulargewichtsbestimmung des Hämoglobins geführt hat, ist an Kohlenoxydhämoglobin gewonnen.

Auf dieser größeren Festigkeit des Kohlenoxydhämoglobins beruht die Fähigkeit des Kohlenoxyds, auch in mäßiger Konzentration Sauerstoff zu verdrängen, und beruht damit auch die Giftigkeit des Kohlenoxyds, welches das Hämoglobin der Blutkörperchen mit Beschlag belegt und so die Zufuhr des Sauerstoffs zu den Geweben verhindert.

Hüfner[3]) [4]) hat die Konkurrenz des Sauerstoffs und Kohlenoxyds um das Hämoglobin genauer untersucht, ein höchst interessanter, durchsichtiger Fall des chemischen Gleichgewichts. Er gibt eine gegenaue Tabelle[4]), aus der die Menge des Kohlenoxydhämoglobins für jede Konzentration zu ersehen ist. Bei einem CO-Gehalt der Luft von 0,05 Proz. ist der Partiardruck des Sauerstoffs 545 mal größer, und doch sind 27 Proz. des Hämoglobins von dem Kohlenoxyd gebunden. Nach Dreser[5]) erfolgt der Tod, wenn etwa die Hälfte des Hämoglobins zu Kohlenoxydhämoglobin wird; wird diese Grenze nicht erreicht, so tritt nach Dreser, Hoppe-Seyler[6]) und Hüfner[3]) Erholung ein, indem das Kohlenoxyd durch die Massenwirkung des schwächeren Sauerstoffs verdrängt wird.

Infolge dieser größeren Festigkeit leistet das Kohlenoxydhämoglobin den Reduktionsmitteln stärkeren Widerstand und wird, wie Hoppe-Seyler[6]) zuerst beobachtete, durch Schwefelammonium und

---

[1]) Joh. Bock, Zentralbl. f. Physiol. 8, 385 (1894). — [2]) John Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chemie 7, 81 (1882); R. Külz, ibid. 7, 384 (1883); G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [3]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 213. — [4]) Derselbe, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 48, 87 (1902). — [5]) H. Dreser, Schmiedebergs Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmak. 29, 110 (1891). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1865, S. 52; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 121 (1877).

das Stokessche Reagens im Unterschied von Oxyhämoglobin nicht reduziert. Da die Streifen des Kohlenoxyd- von denen des Oxyhämoglobins spektroskopisch schwer zu unterscheiden sind, ist dieses Ausbleiben der Reduktion zu Hämoglobin das beste Mittel zum Nachweis des Kohlenoxyds im Blute bei Vergiftungen. Ebenso wird es viel schwerer in Methämoglobin verwandelt; Weyl und Anrep[1]) haben beobachtet, daß Hydrochinon und Brenzkatechin Oxyhämoglobin schnell in Methämoglobin verwandeln, Kohlenoxydhämoglobin dagegen nicht; eine Jodjodkaliumlösung macht aus Oxyhämoglobin sofort Methämoglobin; aus Kohlenoxydhämoglobin erst in vier Tagen; bei Kaliumpermanganat ist die Differenz 6 und 24 Stunden. Auch gegen verschiedene fällende Reagentien, durch die das Hämoglobin bei der Fällung zerlegt wird, ist das Kohlenoxydhämoglobin viel resistenter; nach Hoppe-Seyler, Salkowski[2]) und Wahl[3]) bewahrt Kohlenoxydhämoglobin bei der Fällung mit Natronlauge, Natronlauge + Chlorcalcium, Gerbsäure oder Ferrocyanwasserstoffsäure lange seine schöne rote Farbe, während anderes Hämoglobin rasch zersetzt wird und eine schmutzige, braun-grünliche Färbung annimmt. Dasselbe ist nach Salkowski[4]) der Fall mit dem Schwefelwasserstoff, der Oxyhämoglobin in kurzer Zeit zerstört, während Kohlenoxydhämoglobin dabei seine rote Farbe und seine Spektralstreifen lange — in einem Falle 17 Jahre — bewahrt. Wenn man den Sauerstoff absorbiert und dadurch die Wirkung des Kohlenoxyds begünstigt, kann man es nach Zuntz[5]) mittels Tannin noch in einer Verdünnung von 1 : 40000 nachweisen.

Eine dem Methämoglobin entsprechende Verbindung des Kohlenoxydhämoglobins gibt es nicht[6]).

## Das Stickoxydhämoglobin.

Das Hämoglobin bildet auch eine Verbindung mit einem Molekül Stickoxyd, NO, die zuerst von Hermann[7]) beschrieben worden ist. Sie ist noch beständiger als das Kohlenoxydhämoglobin, und das Stickoxyd verdrängt daher das Kohlenoxyd aus seiner Verbindung, was von Hüfner und seinen Schülern Külz und Marshall bei der Bestimmung der an das Hämoglobin gebundenen Kohlenoxydmenge benutzt worden ist. Eine direkte Einwirkung des Stickoxyds auf Oxyhämoglobin ist unmöglich, da sich das Stickoxyd dabei zu Salpetersäure oder salpetriger Säure oxydiert, die das Hämoglobin zersetzt. Durch Hinzu-

[1]) T. Weyl u. B. v. Anrep, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 227. — [2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **12**, 227 (1887). — [3]) F. Wahl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 262 (1900). — [4]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 114 (1882); **27**, 319 (1899). — [5]) N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl., S. 315. — [6]) H. Bertin-Sans u. J. Moitessier, ibid. **113**, 210 (nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **22**, 90) (1892). — [7]) L. Hermann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1865, S. 469.

fügung von Harnstoff zu der Lösung ist es indessen Hüfner und Külz[1]), von Barythydrat Hermann gelungen, auch aus Oxyhämoglobin Stickoxydhämoglobin zu machen, und ebenso entsteht es bei Einwirkung von NO auf Methämoglobin bei Gegenwart von Harnstoff. Das Stickoxydhämoglobin bildet Kristalle, die denen des Oxyhämoglobins isomorph sind; seine Lösungen sind hellrot und besitzen nach Hermann keinen Dichroismus. Im Spektrum zeigt es im Grün die gleichen Streifen wie das Kohlenoxydhämoglobin, nur etwas nach dem roten Ende verschoben, also dem Oxyhämoglobin ähnlicher; im Violett ist sein Spektrum nach Gamgee dasselbe wie das des Kohlenoxydhämoglobins. Es ist ebensowenig reduzierbar wie dieses.

## Das Sulfhämoglobin.

Hoppe-Seyler[2]) zeigte zuerst, daß bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin eine Zerstörung des Hämoglobinmoleküls unter Auftreten einer grünen Verfärbung Platz greift; die dabei gebildete Verbindung wird von ihm und Araki[3]) als Schwefelmethämoglobin bezeichnet. Daneben war auch von einem wirklichen Sulfhämoglobin mit höherem Schwefelgehalt und einem Streifen im Rot die Rede[4]); doch hat erst Harnack[5]) den wahren Sachverhalt festgestellt. Danach bildet sich in der Tat bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf reduziertes Hämoglobin Sulfhämoglobin, das allerdings noch nicht rein dargestellt ist. Es zeigt erstens den Streifen des reduzierten Hämoglobins im Grün, außerdem aber einen deutlichen Absorptionsstreifen im Orangerot, zwischen *C* und *D*, näher zu *C* hin, ohne *C* indessen zu erreichen; er liegt also bedeutend mehr nach dem violetten Ende hin als die bekannten Streifen des Methämoglobins oder gar des Hämatins. Bei der Umwandlung von Hämoglobin in Sulfhämoglobin wird die Flüssigkeit dunkler rot. Harnack zeigte auch, daß es sich wirklich um eine Verbindung des Hämoglobins mit Schwefelwasserstoff handelt und daß sich in umgewandelten Hämoglobinen, dem Acid- und Methämoglobin, kein Sulfhämoglobin bildet. Ob sich das Hämoglobin aus der Schwefelwasserstoffverbindung wieder regenerieren läßt, konnte nicht festgestellt werden, doch ist es wohl wahrscheinlich. — Wirkt Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin ein oder auf Hämoglobin bei Gegenwart von Luft, so bildet sich anfangs zwar ebenfalls Sulfhämoglobin, dann aber tritt, wie schon erwähnt, eine totale Zerstörung des Hämoglobins ein, die so weit geht, daß gar keine Substanzen von charakteristischer Spektralabsorption übrig bleiben;

---

[1]) G. Hüfner und R. Külz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **7**, 366 (1883). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1863, Nr. 28. — [3]) Trasaburo Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 405 (1890). — [4]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, S. 151 (1866). — [5]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899).

Araki konnte auch kein normales Hämatin darstellen. Die Lösung nimmt dabei eine schmutzig grünliche Verfärbung an, die aber nicht auf einer bestimmten färbenden Substanz beruht. Die Ursache dieser völligen Zersetzung ist wahrscheinlich ein durch die kombinierte Wirkung des Sauerstoffs und Schwefelwasserstoffs zustande kommender schneller Wechsel von Oxydation und Reduktion.

### Das Karbohämoglobin.

Bohr[1]) hat eine Reihe von lockeren Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlendioxyd beschrieben; rein dargestellt ist dies Karbohämoglobin noch nicht; im Spektrum zeigt es nach Torup[2]) einen Streifen bei 553, während der des reduzierten Hämoglobins bei 559 seine größte Intensität hat. Bohr unterscheidet, wie beim Oxyhämoglobin, verschiedene Karbohämoglobine von verschiedenem Kohlensäurebindungsvermögen. Doch ist es sehr schwer zu sagen, wie weit dabei Vermengungen mit Acidhämoglobin, also verändertem Hämoglobin, mit untergelaufen sind, das ja durch die Kohlensäure wie durch andere Säuren entsteht. Jedenfalls kann das Karbohämoglobin nicht ohne weiteres den bisher besprochenen Verbindungen des Hämoglobins an die Seite gesetzt werden, da Sauerstoff und Kohlensäure sich nicht gegenseitig verdrängen, also wohl kaum an der gleichen Stelle angreifen können, und da nach Bock[3]) und Bohr auch Kohlenoxyd- und Methämoglobin in derselben Weise Kohlensäure binden. Die Angaben Bohrs über das wechselnde Bindungsvermögen des Karbohämoglobins für Sauerstoff legen den Gedanken an eine partielle Überführung in Acidhämoglobin sehr nahe. — Das Bindungsvermögen für Kohlendioxyd ist hoch, sogar noch höher als das für Sauerstoff; die Verbindung ist sehr locker und noch stärker dissoziiert als das Oxyhämoglobin.

### Das Cyanmethämoglobin.

Nachdem schon früher Hoppe-Seyler[4]) eine Verbindung von Blausäure mit Hämoglobin erwähnt hatte, die das Spektrum des Oxyhämoglobins zeigt, hat Kobert[5]) einen Körper beschrieben, den er Cyanmethämoglobin nennt und der entsteht, wenn man Blausäure oder ein Salz derselben auf eine Methämoglobinlösung einwirken läßt. Dabei wird die vorher braune Lösung schön hellrot mit einem, besonders in dünnen Schichten deutlichen Stich ins Gelbe. v. Zeynek[6])

[1]) Chr. Bohr, Festschrift für Ludwig, S. 164 (nach Malys Jahresber. f. Tierchem. 17, 115) (1887); Skandinav. Arch. f. Physiol. 3, 47 (1891); 8, 161 (1898). — [2]) Sophus Torup, Malys Jahresber. f. Tierchem. 17, 115 (1887). — [3]) Joh. Bock, Skandinav. Arch. f. Physiol. 8, 363 (1898). — [4]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 169 (1867). — [5]) R. Kobert, Cyanmethämoglobin und der Nachweis der Blausäure, Stuttgart 1891; Pflügers Arch. 82, 603 (1900). — [6]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 426 (1901).

hat den Körper kristallinisch dargestellt und ihn auch spektrophotometrisch genauer untersucht. Er hat bei neutraler und alkalischer Reaktion ein breites Band im Grün, das nach Kobert und v. Zeynek bei 535 $\mu\mu$ seine größte Intensität hat gegen 547 beim reduzierten Hämoglobin. Das Absorptionsverhältnis, an der Hüfnerschen Stelle gemessen, beträgt nach Bock und v. Zeynek 1,29. Das Cyanmethämoglobin enthält 1 Mol. = 0,158 Proz. Blausäure auf 1 Mol. Hämoglobin. Gegen reduzierende Agentien, sowie gegen die Fäulnis erwies sich das Cyanmethämoglobin sehr resistent.

Wie v. Zeynek[1]) und Haldane[2]) gezeigt haben, ist das Cyanmethämoglobin identisch mit dem Photomethämoglobin Bocks[3]), das dieser durch intensive Einwirkung von Sonnenlicht auf Methämoglobinlösungen erhielt. Das Sonnenlicht macht aus dem Ferricyankalium, das dem Methämoglobin von der Darstellung her anhaftet, Blausäure frei, und diese verbindet sich mit dem Methämoglobin.

### Andere Hämoglobinverbindungen.

Eine Verbindung des Hämoglobins mit Acetylen ist von Liebreich und Bistrow[4]) beschrieben worden. Kobert[5]) beschreibt Verbindungen des Methämoglobins mit Wasserstoffsuperoxyd, Rhodansalzen und Nitriten. Auf diesen letzteren beruht nach ihm die rote Farbe von Fleisch, dem Nitrite zur Konservierung zugesetzt sind. — Rein dargestellt sind diese Verbindungen bisher nicht.

## Die Spaltungsprodukte des Hämoglobins.

Wenn man eine reine, salzfreie Hämoglobinlösung mit wenigen Tropfen sehr verdünnter Säure behandelt, so wird das Hämoglobin in Globin und Hämatin gespalten. Diese Spaltung ist früher von Hoppe-Seyler[6]), Stokes[7]) und Preyer[8]), in neuerer Zeit von Schulz[9]) und Lawrow[10]) untersucht worden. Das Zwischenprodukt, das durch noch schwächere Säurewirkung entsteht, das Acidhämoglobin, ist schon besprochen worden, ebenso das dabei gebildete Eiweiß, das Schulzsche Globin. Schulz stellte es so dar, daß er eine salzfreie Hämoglobinlösung durch sehr wenig Säure spaltete und mit Alkohol und Äther

---

[1]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 426 (1901). — [2]) J. Haldane, Journ. of Physiol. 25, 230 (1900). — [3]) J. Bock, Skandinav. Arch. f. Physiol. 6, 229 (1895). — [4]) O. Liebreich und A. Bistrow, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1, I, 220 (1868). — [5]) R. Kobert, Pflügers Arch. 82, 603 (1900). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. 29, 233 (1864); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, S. 261; 1865, S. 65. — [7]) G. G. Stokes, Philosoph. Magaz. 27, 4. Ser., 388 (1864). — [8]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. 1, 395 (1868); Die Blutkristalle, Jena 1871. — [9]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 449 (1898). — [10]) D. Lawrow, ibid. 26, 343 (1898).

versetzte, wobei das Hämatin in den Äther ging, das Globin in dem wässerig-alkoholischen Anteil verblieb. Auch die anderen Beobachter verfuhren ähnlich, nur daß sie, falls es nicht auf die Darstellung des Globins ankam, Salz hinzusetzten, kochten, den Säurezusatz variierten usw. Man erhält dann statt des Globins Acidalbumin oder noch weiter abstehende Umwandlungsprodukte. v. Zeynek[1]) nahm die Spaltung mit Pepsinsalzsäure vor, wobei das Eiweiß in Peptone zerfällt, das Hämatin sich unlöslich abscheidet. Auch durch stärkere Alkalien oder durch Kochen wird Hämoglobin in Hämatin und Eiweiß gespalten. — Nach Schulz liefern 100 Tle. Hämoglobin bei der Spaltung 86,5 Tle. Globin und 4,2 Tle. Hämatin; von dem unbekannten Rest kam ein Teil auch noch auf Globin. Lawrow fand 94,09 Proz. Globin, 4,47 Proz. Hämatin und nur 1,44 Proz. unbekannte Stoffe, unter denen er Fettsäuren und Ammoniak nachweisen konnte; auch Hoppe-Seyler beobachtete bei der Zerlegung das Auftreten von Ameisensäure, Buttersäure und anderen Säuren der Fettreihe. — Die Verbindung des Globins und des Hämatins muß jedenfalls eine sehr lockere sein, da sie bei der schwächsten sauren Reaktion zerlegt wird. Um ein Salz scheint es sich aber nicht zu handeln, da von einer Umsetzung mit anderen Salzen niemals etwas beobachtet ist. Gamgee[2]) hat zwar eine Zerlegung des Hämoglobins durch Elektrolyse beobachtet, konnte aber sekundäre Einwirkungen durch Säurebildung nicht ausschließen. Hoppe-Seyler vermutet einen Ester. Auch Hüfner[3]) hält es für wahrscheinlich, daß „das Globin und das Hämatin durch das Band eines oder mehrerer Sauerstoffatome zusammengehalten sind", also wohl auch in esterartiger Form.

## Das Hämatin und seine Derivate.

Das Hämatin, der nichteiweißartige Paarling des Hämoglobins, ist ein eisenhaltiges Pyrrolderivat, dessen Konstitution zwar noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, aber durch die Forschungen von Küster[4]) und Nencki[5]) und ihren Schülern doch in den Hauptzügen bekannt ist.

Als Ausgangspunkt der Untersuchung dient in der Regel nicht das Hämatin, das nicht kristallinisch bekannt ist, sondern sein Salzsäureester, das Hämin, das leicht kristallinisch zu erhalten ist.

---

[1]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 126 (1900). — [2]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1901); **70**, 79 (1902). — [3]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 491. — [4]) W. Küster, Über das Hämatin, Habilitationsschr., Tübingen 1896; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 821 (1896); **30**, I, 105 (1897); Zeitschrift f. physiolog. Chem. **28**, 1 (1899); Derselbe und M. Kölle, ibid. **28**, 34 (1899); Derselbe, ibid. **29**, 185 (1900); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 678 (1899); **33**, III, 3021 (1900); **35**, II, 1268 (1902); **35**, III, 2948 (1902); Liebigs Annalen **315**, 174 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 391 und 423 (1903); M. Kölle,

Küster [1]) gibt dem Hämin die Formel $C_{34}H_{33}N_4ClFeO_4$. Die Analysen von Nencki und Sieber [2]), Cloetta [3]), Rosenfeld [4]), Bialobrzeski [5]), Mörner [6]), v. Zeynek [7]) und die älteren von Küster [8]) geben Zahlen, die etwas davon abweichen; vor allem war eine Formel $C_{32}H_{31}ClN_4FeO_3$ lange gebräuchlich [2]) [7]) [8]).

Der Grund für diese Differenzen liegt hauptsächlich darin, dass das Hämin nach Nencki und Sieber, Schalfejew [9]) und Küster die Neigung hat, mit Anteilen des Lösungsmittels, Amylalkohol, Essigsäure usw., zu kristallisieren. Außerdem bildet es leicht Äther, die gelegentlich mit ihm verwechselt worden sind. Küster und Schalfejew haben auch eine, erst nach mehrmaligem Umkristallisieren zu entfernende Verunreinigung beobachtet.

Aus dem Hämin erhält man durch Verseifung mit Natronlauge, die schon in der Kälte sehr leicht ist, und Fällen mit Salzsäure das Hämatin, dem Nencki und Sieber und früher Küster die Formel geben:

$$C_{32}H_{32}N_4FeO_4.$$

In der letzten Arbeit stimmt Küster für die Formel:

$$C_{34}H_{34}N_4FeO_5.$$

Über die optischen Eigenschaften des Hämatins und sein Verhältnis zum Hämochromogen siehe unten.

Durch Einwirkung von Säuren zerfällt das Hämatin leicht in Hämatoporphyrin, einen eisenfreien Farbstoff. Die alte, von Hoppe-Seyler [10]) herrührende Methode besteht darin, daß man das Hämatin in konzentrierter Schwefelsäure löst und das dabei gebildete Hämatoporphyrin oder wahrscheinlich dessen Anhydrid [11]) durch Verdünnen mit Wasser fällt. Neuerdings geschieht die Darstellung meist

---

Dissertation, Tübingen 1898. — [5]) M. Nencki und N. Sieber, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. **24**, 430 (1888); M. Nencki und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900); Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901); M. Nencki u. L. Marchlewski, ibid. **34**, II, 1687 (1901); J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902). — Vgl. auch die Zusammenstellungen: H. Steudel, Chem. Zeitschrift I, Nr. 15 (1902); N. Sieber-Schumoff, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 45.

[1]) William Küster, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **40**, 391 (1903). — [2]) M. Nencki u. N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2270 (1884); Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **18**, 401 (1884); **20**, 325 (1885); **24**, 430 (1888). — [3]) M. Cloetta, ibid. **36**, 349 (1895). — [4]) M. Rosenfeld, ibid. **40**, 137 (1898). — [5]) M. Bialobrzeski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, III, 2842 (1896). — [6]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 145 (1897). — [7]) E. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 492 (1898). — [8]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 821 (1896). — [9]) M. Schalfejew, Chem. Zentralbl. **18**, 232 (1885); Malys Jahresber. **15**, 138 (1885). — [10]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864, S. 261; Derselbe, Med.-chem. Untersuch., S. 523 (1870). — [11]) M. Nencki und N. Sieber, Monatsh. f. Chem. **9**, 115 (1889); Dieselben, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **24**, 430 (1888).

nach Nencki und Sieber[1]), die es durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Hämin erst bei Zimmertemperatur, dann auf dem Wasserbade erhielten. Es resultiert eine tiefrote Flüssigkeit, die mit Wasser verdünnt und bis zur schwach sauren Reaktion mit Natronlauge versetzt wird, wobei das Hämatoporphyrin ausfällt. Die Bildung des Hämatoporphyrins verläuft glatt und fast quantitativ nach der Gleichung[1])[2]):

$$C_{32}H_{32}N_4FeO_4 + 2H_2O + 2HBr = 2C_{16}H_{18}N_2O_3 + FeBr_2 + H_2.$$

Nach Nencki und Zaleski[3]) enthält das Hämatoporphyrin zwei Hydroxylgruppen.

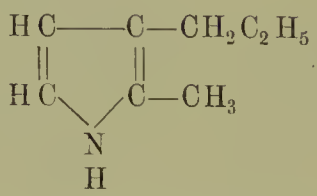
Durch vorsichtige Reduktion des Hämatoporphyrins oder des Hämins direkt mit Jodwasserstoffsäure und Phosphoniumjodid erhielten Nencki und Zaleski[4]) das Mesoporphyrin von der Zusammensetzung

$$C_{16}H_{18}N_2O_2.$$

Durch energischere Reduktion mit stärkerer Jodwasserstoffsäure und mehr Phosphoniumjodid kamen sie zu dem Hämopyrrol

$$C_8H_{13}N,$$

und dies ist Methylpropylpyrrol:

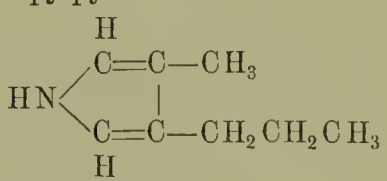


Durch Oxydation des in Eisessig gelösten Hämatins mit wässerigem Natriumdichromat bei Wasserbadtemperatur erhielt Küster schon vorher zwei ätherlösliche, schön kristallisierende Säuren, die er als Hämatinsäuren bezeichnet, von der Zusammensetzung

$C_8H_9NO_4$ (zweibasische Hämatinsäure)

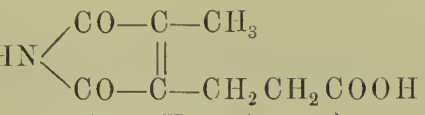
$C_8H_8O_5$ (Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure).

Sie entstehen nach Küster[5]), Nencki und Zaleski[3]) durch Oxydation des Methylpropylpyrrols.

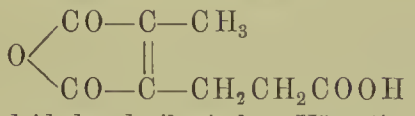


(Hämopyrrol)

[1]) M. Nencki und N. Sieber, Monatshefte f. Chemie **9**, 115 (1889); Dieselben, Schmiedebergs Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. **24**, 430 (1888). — [2]) W. Küster, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft **30**, I, 105 (1897). — [3]) M. Nencki und J. Zaleski, ibid. **34**, I, 997 (1901); J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902). — [4]) M. Nencki und J. Zaleski, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft **34**, I, 997 (1901). — [5]) W. Küster, ibid. **35**, III, 2948 (1902).

wird zu 

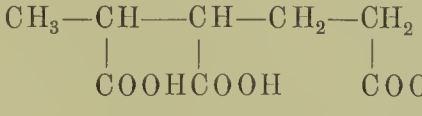
(zweibasische Hämatinsäure)



(partielles Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure).

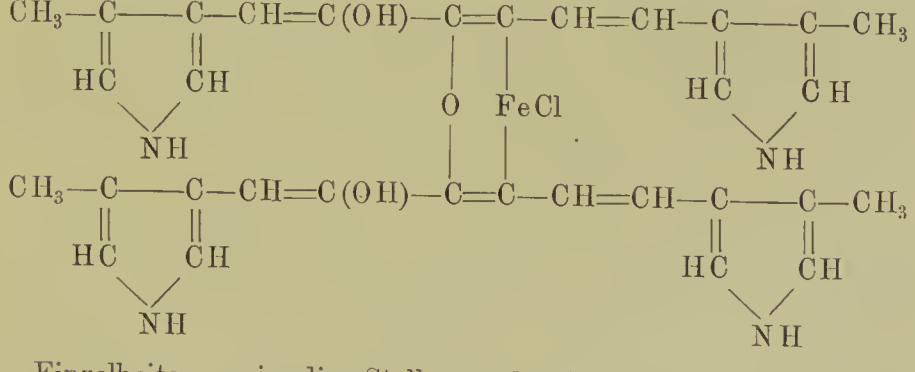
Die letztere geht durch Kohlensäureabspaltung in das Anhydrid der Methyläthylmaleinsäure $C_7H_8O_3$ über [3]).

Durch Reduktion [1]) entstehen aus dieser Hämotrikarbonsäuren $C_8H_{12}O_6$:



die mit der synthetisch gewonnenen Äthyltrikarballylsäure identisch, aber doch isomer sind.

Das Hämatoporphyrin kann sich also ohne weiteres aus 2 Mol. Hämopyrrol, bzw. eines Oxydationsproduktes desselben zusammensetzen, und es sind in der Tat weder von Nencki [2]) noch von Küster [3]) andere Spaltungsprodukte als das Hämopyrrol und die Hämatinsäure gefunden worden. Völlig sichergestellt ist der Aufbau des Hämatoporphyrins noch nicht, weil die Ausbeute des Hämopyrrols [2]) bisher nur 32 Proz., bei den Hämatinsäuren [3]) etwas mehr als 50 Proz. beträgt. Immerhin ist sie sehr wahrscheinlich, und Nencki und Zaleski [2]) geben unter dieser und unter der weiteren Voraussetzung, daß die Vereinigung der Hämatoporphyrinmoleküle durch das Eisen des Hämatins erfolgt, folgendes Strukturbild des Hämins:



Einzelheiten, wie die Stellung der Hydroxyle, der doppelten Bindungen usw., bleiben unter allen Umständen einstweilen noch ungewiß.

---

[1]) M. Kölle, Dissertation, Tübingen 1898; W. Küster, Berichte d. deutsch. chem. Ges. 35, III, 2948 (1902). — [2]) M. Nencki u. J. Zaleski, ibid. 34, I, 997 (1901). — [3]) M. Kölle, Dissertation, Tübingen 1898.

## Beschreibung der Körper.

### 1. Hämin.

Zur Darstellung des Hämins versetzt man nach Nencki und Sieber[1]) 400 g durch Alkohol koagulierter, vom Serum befreiter Blutkörperchen mit 1600 g Amylalkohol, erhitzt, setzt 20 bis 25 ccm Salzsäure hinzu und erhält etwa 10 Minuten im Sieden. Beim Erkalten scheiden sich die Kristalle des Hämins aus; die Ausbeute beträgt 1,5 bis 3 g aus 1 Liter Blut. Cloetta[2]) und Rosenfeld[3]) wuschen die Blutkörperchen mit Natriumsulfat statt mit Chlornatrium aus und extrahierten das Alkoholkoagulat mit heißem, schwefelsäure- oder oxalsäurehaltigem Äthylalkohol. Die beim Erkalten ausfallenden Häminkristalle werden aus heißem, salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert. — Mörner[4]) koaguliert verdünntes Blut unter Schwefelsäurezusatz, extrahiert mit schwefelsäurehaltigem Alkohol und erhitzt unter Salzsäurezusatz zum Sieden. Die beste Ausbeute liefert anscheinend das Verfahren von Schalfejew[5]), der 1 Vol. Blut mit 4 Vol. auf 80° erwärmten Eisessigs versetzt, auf 55 bis 60° abkühlen läßt und wieder auf 80° erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich Häminkristalle aus, welche anstatt Salzsäure Essigsäure enthalten.

Das Hämin bildet mikroskopisch kleine, braune Tafeln, die im triklinen System kristallisieren[6]). Es sind die sogenannten Teichmannschen Blutkristalle, die im kleinen durch Erhitzen von Blut mit Chlornatrium und Eisessig auf dem Objektträger zum Nachweise von Blut verwendet werden[7]). Sie zeigen nach Ewald[8]) deutlichen Pleochroismus, indem sie bald dunkelschwarz, bald hellgelbbraun aussehen. Sie sind nach Bialobrzeski[9]) unlöslich in Wasser, kaum löslich in Äther, schwer in Alkohol und Chloroform. Das Hämin ist der Salzsäureester des Hämatins. Küster[10]) hat auch den Essigsäure- und Bromwasserstoffester, Nencki und Zaleski[11]) mehrere Äther des Hämins, den Dimethyl-, Äthyl-, Monoamyläther dargestellt. Den nach Schalfejew[6]) dargestellten Körper nennen sie Acethämin und hielten

---

[1]) M. Nencki und N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2270 (1884); Dieselben, Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **18**, 401 (1884); **20**, 325 (1885). — [2]) M. Cloetta, ibid. **36**, 349 (1895). — [3]) M. Rosenfeld, ibid. **40**, 137 (1898). — [4]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 145 (1897). — [5]) M. Schalfejew, Chem. Zentralbl. **18**, 232 (nach dem Russischen) (1885); Malys Jahresber. **15**, 138 (1885). — [6]) M. Schalfejew, Malys Jahresber. **15**, 138 (1885); vgl. auch H. U. Kobert, Wirbeltierblut in mikrokristallinischer Hinsicht, Stuttgart, Enke, 1901. — [7]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 366 (1868); S. 523 (1870). — [8]) August Ewald, Zeitschr. f. Biol. **22**, 459 (1886). — [9]) M. Bialobrzeski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, III, 2842 (1896). — [10]) W. Küster, ibid. **29**, I, 821 (1896). — [11]) M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900).

ihn für den Acetyläther des Hämins, was nach Zaleski [1]) und Küster [2]) aber irrtümlich ist. Die leichte Anlagerungsfähigkeit des Hämins beruht nach Nencki und Zaleski [3]) darauf, daß es zwei Hydroxylgruppen besitzt.

Die Oxydationsprodukte der verschiedenen Hämine sind nach Küster [4]) identisch.

### 2. Hämatin.

Das Hämatin ist ein amorphes, blauschwarzes Pulver, das sich in Wasser, Alkohol, Äther nicht, in Eisessig und Säuren sehr wenig löst, leicht dagegen in Alkalien und in säurehaltigem Alkohol oder Äther. In alkalischen Lösungen ist es rot, in dünner Schicht grünlich, in sauren braun. Das Spektrum des sauren Hämatins hat eine große Ähnlichkeit mit dem des sauren Methämoglobins; es hat zwei Streifen im Grün zwischen *D* und *E*, sehr ähnlich denen des Oxyhämoglobins, und einen breiten Streifen zwischen *b* und *F*, endlich einen Streifen im Rot. Dieser letztere liegt aber erheblich mehr nach dem Rot hin als der des Methämoglobins, nach Menzies [5]) bei 650 $\mu\mu$, und erreicht nach Harnack [6]) die *C*-Linie nicht. Im Violett zeigt es nach Gamgee [7]) genau dasselbe Spektrum wie das Methämoglobin, ein breites, intensives Band zwischen *b* und *L*, das sich bei sehr großer Verdünnung auf *H* und *K* zusammenzieht und bei höherer Konzentration bis *M* oder noch weiter, bis weit ins Ultraviolett hinein reicht. In alkalischer Lösung hat es nur einen Streifen im Gelb, der, in der Mitte zwischen *C* und *D* beginnend, über *D* etwas herausreicht. Im Violett ist nach Gamgee kein Band zu sehen, sondern das ganze Violett wird einfach ausgelöscht. — Arnold [8]) hat auch ein „neutrales Hämatin" beschrieben, das sich in neutralem, verdünntem, salzhaltigem Alkohol löst und ein Spektrum besitzt, das dem des Oxyhämoglobins ähnelt. Doch wird die Existenz dieses Körpers bestritten [9]). — Wie Gamgee [10]) gefunden hat, ist das Hämatin magnetisch, im Unterschiede von dem diamagnetischen Oxyhämoglobin.

### 3. Das Hämochromogen.

Aus dem Hämatin entsteht durch Reduktion das Hämochromogen, das auch direkt durch Zersetzung des reduzierten Hämoglobins unter Sauerstoffabschluß erhalten werden kann. Es wurde früher durch Re-

[1]) J. Zaleski, Zeitschrift für physiologische Chemie **37**, 54 (1902). — [2]) W. Küster, ibid. **40**, 391 (1903). — [3]) M. Nencki und Zaleski, ibid. **30**, 384 (1900). — [4]) W. Küster, ibid. **29**, 185 (1900). — [5]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 415 (1895). — [6]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899). — [7]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896). — [8]) V. Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 78 (1900). — [9]) K. H. L. van Klaveren, ibid. **33**, 293 (1901); Malys Jahresber. f. Tierchem. **30**, 164 u. 165 (1900) (V. Arnold u. L. Wachholz). — [10]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1902).

duktion mit Zinkstaub und Natronlauge oder mit Zinn und Salzsäure, auch mit Schwefelammonium oder dem Stokesschen Reagens von Hoppe-Seyler [1]), neuerdings mit Hydrazinhydrat in ammoniakalischer Lösung von v. Zeynek [2]) dargestellt. Es bildet ein Pulver, das wie roter Phosphor aussieht, beim stärkeren Trocknen braunrot wird und in feuchtem Zustande sorgfältig vor Luft geschützt werden muß, da es sonst in Hämatin übergeht. Es ist in Wasser, Alkohol und Äther unlöslich, in Alkalien leicht löslich mit schön kirschroter Farbe; durch Neutralisation wird es gefällt. v. Zeynek nimmt an, daß es durch Austritt eines Atoms aus 2 Mol. Hämatin entsteht. Er erhielt für das Ammoniaksalz die Formel:

$$C_{64}H_{70}Fe_2N_{10}O_7.$$

Das Hämochromogen zeigt einen Streifen zwischen $D$ und $E$, näher zu $D$, nach v. Zeynek um 559 $\mu\mu$, sowie einen zweiten, der vor $E$ beginnt und bis über $b$ herausgeht, etwa um 525 $\mu\mu$. Es hat eine hohe Lichtextinktion, besonders der erste Streifen ist sehr intensiv. Im Violett hat es nach Gamgee einen ebenfalls sehr intensiven Streifen zwischen $h$ und $G$, 430 und 410 $\mu\mu$, mit dem Zentrum bei 420 $\mu\mu$, also genau wie das Kohlenoxydhämoglobin.

Wenn man eine alkalische Hämochromogenlösung mit Luft schüttelt, so geht sie in Hämatin über; wenigstens ist im mittleren Teile des Spektrums der Streifen des alkalischen Hämatins zu sehen. Anders verhält es sich aber nach Gamgee im kurzwelligen Teile; hier ist bei oxydiertem Hämochromogen überhaupt kein Band zu sehen, sondern das ganze Violett und Ultraviolett ist einfach aufgehellt, also gerade umgekehrt wie bei dem alkalischen Hämatin, bei dem die nämlichen Bezirke vollständig dunkel sind. Durch erneute Reduktion entsteht auch im Violett das Spektrum des Hämochromogens.

Ferner gibt das Hämochromogen, nicht aber das Hämatin, analog dem Hämoglobin, nach Hoppe-Seyler [3]) ein Kohlenoxydhämochromogen mit dem Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins. Auch Küster ist gelegentlich auf einen Körper gestoßen, den er als Kohlenoxydhämochromogen ansprach. Linossier [4]) beschreibt ein Stickoxydhämatin, dessen Spektrum ebenfalls dem des Stickoxydhämoglobins entspricht, und das nicht reduziert werden kann. Durch Sauerstoff wird es in Hämatin und salpetrige Säure verwandelt.

### 4. Das Hämatoporphyrin.

Die Darstellung des Hämatoporphyrins ist oben beschrieben. Das Hämatoporphyrin ist eine Säure, die ein- und zweibasische Metallsalze

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Untersuch., S. 523 (1870). — [2]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 492 (1898). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 477 (1889). — [4]) G. Linossier, Compt. rend. **104**, 1296 [nach Malys Jahresber. **17**, 121 (1887)].

besitzt. Es bildet aber auch mit Salzsäure ein in braunroten Nadeln kristallisierendes Salz, das aus heißem Alkohol umkristallisiert werden kann. Es ist leicht löslich in Alkalien, auch in Mineralsäuren, wird dagegen durch Essigsäure gefällt, ebenso durch Baryt- und Kalkhydrat. In Alkohol ist es gut, in Äther, Benzol, Chloroform, Essigäther, Amylalkohol kaum löslich, in saurem Amylalkohol und Essigäther besser. In Alkohol löst es sich mit prachtvoll roter Farbe, die durch Alkalien mehr gelbrot, durch Säuren violett wird. In der sauren Lösung gibt es ein Spektrum, das einen Streifen zwischen *C* und *D*, nahe an *D*, nach Garrod und Nebelthau von 597 bis 587 $\mu\mu$, und einen zweiten, intensiven in der Mitte zwischen *D* und *E*, von 557 bis 541 zeigt, der sich viel schwächer noch über 557 hinaus bis nahe an *D* hin erstreckt. — In alkalischer Lösung hat es dagegen vier Streifen, deren Lage Nebelthau bei einem seiner Präparate in Übereinstimmung mit Garrod folgendermaßen angibt: ein Streifen im Rot zwischen *C* und *D*, 621 bis 610 $\mu\mu$, ein zweiter zwischen *D* und *E*, nahe an *D*, 590 bis 572 $\mu\mu$, ein dritter zwischen *D* und *E*, nahe an *E*, 555 bis 528 $\mu\mu$, ein vierter, breiter, von *b* bis gegen *F*, 514 bis 498 $\mu\mu$; dazu kommt unter Umständen noch ein fünfter Streifen mehr nach Rot hin von dem ersten. Doch ist die genaue Lage der einzelnen Streifen von der Konzentration und dem Gehalt an Alkali, bzw. Ammoniak abhängig, indem das ganze Spektrum mehr nach Rot oder nach Violett verschoben sein kann. Auch scheinen Abweichungen in der Darstellung kleine Unterschiede im spektralen Verhalten zu bedingen. Auf Zusatz einer ammoniakalischen Zinkacetatlösung verschwinden die äußeren Streifen, und es bleiben nur die beiden mittleren zwischen *D* und *E* bestehen, diese werden schärfer und intensiver. Im Violett haben Hämatoporphyrinlösungen nach Gamgee bei jeder Reaktion ein Band, das von *h* bis *H*, bzw. *K*, bei stärkerer Konzentration auch noch weiter reicht; bei alkalischer Reaktion ist es ausgeprägter. — Das Hämatoporphyrin ist von Salkowski[1]), Garrod[2]), Hammarsten[3]), Nebelthau[4]), Riva und Zoja[5]) und Mac Munn[6]), von denen auch die obige Beschreibung herrührt, bei Sulfonalvergiftung, gelegentlich auch bei anderen Krankheiten oder bei Gesunden im Harn gefunden worden, aus dem es durch Baryt- oder Kalkhydrat, nach Nebelthau am einfachsten durch Essigsäure, gefällt wird. Der Harn hat dann eine burgunderrote Färbung. Häufig scheint es sich erst beim Stehen an der Luft aus einem ungefärbten Chromogen zu bilden. Das Hämato-

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 286 (1891). — [2]) A. F. Garrod, Journ. of Phys. **13**, 603 (1892); **17**, 349 (1895). — [3]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 319 (1891). — [4]) E. Nebelthau, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 324 (1899). Dort findet sich eine Literaturübersicht. — [5]) A. Riva und L. Zoja, Malys Jahresberichte f. Tierchemie **24**, 673 (1894). — [6]) C. A. Mac Munn, Journal of Physiology **10**, 71 (1889).

porphyrin enthält[1]) zwei Hydroxylgruppen, ihr Ersatz durch Methylgruppen führt zu einem Dimethylhämatoporphyrin.

### 5. Das Mesoporphyrin.

Wie erwähnt, ist es von Nencki und Zaleski[2]) durch vorsichtige Reduktion aus dem Hämatoporphyrin erhalten worden. Eine genaue Beschreibung gibt Zaleski[3]): Das Mesoporphyrin unterscheidet sich von dem Hämatoporphyrin durch ein Minus von einem Sauerstoffatom; es ist offenbar eine der zwei Hydroxylgruppen des Hämatoporphyrins abgespalten. Hämato- und Mesoporphyrin „zeigen sowohl in saurer als auch in alkalischer, in alkoholischer wie in wässeriger Lösung bei spektroskopischer Untersuchung eine gleiche Verteilung der Absorptionsstreifen, und nur bei gleichzeitiger Betrachtung solcher Lösungen bemerkt man beim Mesoporphyrin eine unbedeutende Verschiebung sämtlicher Absorptionsstreifen nach dem violetten Ende des Spektrums (Zaleski)". Auch in bezug auf Äther-, Salzbildungen usw. steht das Mesoporphyrin dem Hämatoporphyrin sehr nahe.

Das Hämopyrrol ist von Nencki und Zaleski[4]) beschrieben worden.

Die Hämatinsäuren sind in den verschiedenen Arbeiten von Küster[5]) beschrieben.

## Beziehungen des Hämatoporphyrins zu anderen natürlich vorkommenden Farbstoffen.

Aus dem Chlorophyll[6]), dem grünen Farbstoff der Pflanzen, bzw. aus einem seiner Spaltungsprodukte, dem Phyllotaonin, haben Schunck und Marchlewski[7]) und Marchlewski[8]) einen Farbstoff hergestellt, den sie Phylloporphyrin nennen. Er hat die Formel

$$C_{16}H_{18}N_2O,$$

unterscheidet sich also von dem Hämatoporphyrin durch ein Minus von zwei Sauerstoffatomen und steht ihm in chemischer Hinsicht außerordentlich nahe[9]). Marchlewski[8]) erhielt aus ihm sowohl Hämo-

[1]) M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900). — [2]) Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1, 997 (1901). — [3]) J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902). — [4]) M. Nencki und J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [5]) W. Küster, Liebigs Annalen **315**, 174 (1900); M. Kölle, Dissertation, Tübingen 1898. — [6]) L. Marchlewski, Die Chemie des Chlorophylls, Leipzig und Hamburg, L. Voss, 1895. — [7]) E. Schunck und Marchlewski, Liebigs Annalen **278**, 329 (1894); **284**, 81 (1895); **288**, 209 (1895); **290**, 306 (1896). — [8]) L. Marchlewski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie, Cl. Math. et Nat., 1902, Jan. u. April. — [9]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, III, 2877 (1896); M. Nencki und J. Zaleski, ibid. **34**, I, 997 (1901). Vgl. auch die anderen S. 255 zitierten Arbeiten von Nencki, Sieber und Steudel.

pyrrol wie die Hämatinsäuren. Nencki und Zaleski haben direkt versucht, das Hämatoporphyrin in Phylloporphyrin zu überführen, vermochten aber nur eines der Hydroxyle aus dem Hämatoporphyrin zu entfernen, und gelangten so zu einem zwischen beiden stehenden Produkt, dem Mesoporphyrin, das daher seinen Namen erhielt. Spektroskopisch ist es mit dem Phylloporphyrin nach Marchlewski bereits identisch.

Der rote Blut- und der grüne Blattfarbstoff stehen also in naher Beziehung zueinander. Auch zu den Lipochromen vermutet Marchlewski[1]) Beziehungen.

Aber auch im Tierkörper kommen Derivate des Hämatoporphyrins vor. 1847 entdeckte Virchow[2]) in Blutextravasaten das Hämatoidin, das dort in schön ausgebildeten Kristallen, schiefen rhombischen Säulen von hell ziegel- bis tief rubinroter Farbe vorkommt. Nach Nencki und Zaleski[3]) ist es mit dem Mesoporphyrin identisch, das auch die Farbenänderungen des Hämatoidins zeigt.

Ferner konnten Hoppe-Seyler[4]), Nencki und Sieber[5]) und le Nobel[6]) durch Reduktion das Hämatin oder das Hämatoporphyrin in Urobilin überführen, den bekannten Farbstoff des Harnes und Kotes, und dieses selbe Urobilin entsteht, wenn Hämopyrrol an der Luft liegt, durch Oxydation[7]). Ebenso scheidet das Kaninchen verfüttertes Hämopyrrol als Urobilin aus. Nach Nencki und Zaleski[7]) muß auch das Urobilin wie das Hämatin 4 Mol. Hämopyrrol enthalten. Maly[8]) gibt ihm die Formel

$$C_{32}H_{40}O_7N_4.$$

Aber auch der Gallenfarbstoff ist ein Abkömmling des Hämatoporphyrins: denn erstens ist nach Virchow[9]), Jaffé[10]) und Salkowski[11]) das Bilirubin dem Hämatoidin, also dem Mesoporphyrin, zum mindesten sehr ähnlich, wenn nicht identisch. Zweitens hat Maly[8]) das Urobilin — oder Hydrobilirubin — durch einfache Reduktion aus dem Bilirubin dargestellt, und drittens hat Küster[12]) bei der Oxydation des Bilirubins dieselben Hämatinsäuren erhalten wie aus dem Hämatin.

---

[1]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 196 (1903). — [2]) R. Virchow, Sein Archiv **1**, 379 u. 411 (1847). — [3]) M. Nencki und J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [4]) Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1065 (1874). — [5]) M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **18**, 401 (1884); Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2270 (1884); Dieselben, Monatsh. f. Chem. **9**, 115 (1889). — [6]) C. le Nobel, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **40**, 501 (1887). — [7]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [8]) R. Maly, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871, Nr. 54; Liebigs Ann. **161**, 368 (1872); **163**, 77 (1872); Pflügers Arch. **20**, 331 (1879). — [9]) R. Virchow, Sein Arch. **1**, 379 u. 411 (1847). — [10]) M. Jaffé, Virchows Arch. **47**, 405 (1869); Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869, S. 177. — [11]) E. Salkowski, Hoppe-Seylers Med.-chem. Unters., S. 436 (1871). — [12]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1268 (1902).

Näheres über die Eigenschaften dieser Farbstoffe siehe O. Cohnheim, Roscoe-Schorlemmers Lehrbuch der organischen Chemie 9, 309 ff. (1901).

## Anhang.

### Das Hämocyanin.

An Stelle des eisenhaltigen Hämoglobins ist bei Cephalopoden in der Blutflüssigkeit ein kupferhaltiges Proteid enthalten, das von Frédéricq [1]) entdeckt und Hämocyanin genannt wurde. Später ist es unter Cohnheims Leitung von Henze [2]) untersucht worden, der es zuerst rein darstellte. Das Hämocyanin läßt sich nach der Hofmeister-Hopkins-Methode für die Albumine (S. 149) in gut ausgebildeten Kristallen erhalten. Die Analyse ergab Henze

C 53,66, H 7,33, N 16,09, S 0,86, Cu 0,38, O 21,67 Proz.

Es gab alle Farben- und Fällungsreaktionen der Eiweißkörper, die Biuretreaktion ohne Kupferzusatz. Es ist in Wasser löslich, ebenso in Salzlösungen und Alkalien. Magnesiumsulfat salzt nicht aus, die Grenzen für Ammonsulfat sind 3,5 und 10. Die Koagulationstemperatur beträgt 68 bis 72°. Gegen Säuren ist es so empfindlich wie Hämoglobin, indem es in Eiweiß und Kupfer zerlegt wird. Doch ist das Hämocyanin kein Kupfersalz, da es ungespalten die Reaktion des Kupferions nicht gibt.

Das Hämocyanin vermag Sauerstoff zu binden und gibt ihn beim Durchleiten von Wasserstoff, Kohlenoxyd und besonders Kohlendioxyd [1]) wieder ab. In reduziertem Zustande ist es farblos, im sauerstoffhaltigen Zustande dagegen zeigt es ein schönes, reines Blau, im Spektrum konnte Krukenberg [3]) keine Absorption wahrnehmen. Das Sauerstoffbindungsvermögen ist noch nicht genauer bestimmt worden, ist aber nach Henze jedenfalls geringer als das des Hämoglobins. — Das Hämocyanin ist der einzige Eiweißkörper im Blut der Cephalopoden, deren Respiration es vermittelt. Außerdem kommt es bei manchen Krebsen vor.

Halliburton [4]) gibt eine Zusammenstellung der Tiere, bei denen bisher Hämocyanin gefunden wurde.

### Phykoerythrin und Phykocyan.

Das Phykoerythrin ist ein roter Farbstoff, der in Florideen, Meeresalgen, enthalten ist und beim Absterben der Zellen sich häufig in Kristallen abscheidet. Molisch [5]) erkannte ihn als Eiweiß, ver-

---

[1]) L. Frédéricq, Arch. de Zool. expér. 7, 535 (1878). — [2]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 370 (1901) (daselbst die ältere Literatur). — [3]) F. C. W. Krukenberg, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880, Nr. 23. — [4]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 6, 300 (1885). — [5]) H. Molisch, Botanische Zeitung 1894, S. 177.

mochte ihn zu isolieren und aus seiner Lösung auskristallisieren zu lassen.

Ein ähnlicher Körper ist das Phykocyan, ein blauer Farbstoff aus Cyanophyceen. Es gelang Molisch[1]), ihn nach Hofmeisters Methode für die Kristallisation der Albumine in schönen Kristallen zu erhalten, die dem monoklinen System angehören. Sie geben die Millonsche und die Xanthoproteinreaktion, werden durch Alkohol in Pseudomorphosen verwandelt und färben sich mit sauren und basischen Farben.

Farbstoff aus den Flossen von Crenilabrus pavo.

v. Zeynek[2]) hat bei dem Fisch Crenilabrus pavo während des Frühjahres einen blauen Farbstoff beobachtet. Er konnte ihn isolieren und durch seine Zusammensetzung und seine Reaktionen als Eiweißkörper charakterisieren.

## III. Die Glykoproteide.

Die Glykoproteide sind Eiweißkörper, unter deren Spaltungsprodukten sich ein Kohlehydrat oder das Derivat eines solchen befindet.

Die Eigenschaften dieses Kohlehydrats sind schon S. 72 bis 78 besprochen worden. Es ist ein unbekanntes amidiertes Polysaccharid, das nicht reduziert und dessen Aminogruppe nicht frei ist, aus dem durch Kochen mit Säuren Glukosamin hervorgeht. Nur bei dem Mucin des Froschlaichs scheint das Glukosamin nach Schulz und Ditthorn[3]) durch Galaktosamin, bei dem Chondromucoid nach Orgler und Neuberg[4]) durch eine Hexosaminsäure ersetzt zu sein. In dem Albumin aus Eigelb fand Neuberg[5]) neben dem Glukosamin noch eine Kohlehydratsäure.

Die Glykoproteide verhalten sich nicht wie die Nucleoproteide und das Hämoglobin, die leicht in Eiweiß und die prosthetische Gruppe zerfallen. Man erhält das Kohlehydrat vielmehr nur durch Kochen mit Mineralsäuren oder durch intensive Alkaliwirkung, wodurch auch das Eiweiß in kristallinische Spaltungsprodukte oder mindestens in Albumosen zerlegt wird. Deshalb und weil nach vielfachen Angaben auch die anderen Eiweißkörper kohlehydratartige Gruppen enthalten (S. 76), steht der Charakter der hierher gehörigen Körper als Proteide keineswegs fest. Es ist möglich, daß sie nur das eine der Eiweiß-

[1]) H. Molisch, Botanische Zeitung 1895, S. 131. — [2]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 148 (1901); **36**, 568 (1902). — [3]) F. N. Schulz und F. Ditthorn, ibid. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [4]) A. Orgler und C. Neuberg, ibid. **37**, 407 (1903). — [5]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3963 (1901).

spaltungsprodukte in größerer Menge enthalten als die übrigen Eiweiße.

Zu den Glykoproteiden gehören die Schleimstoffe und ihre Verwandten, das Eieralbumin und noch ein und das andere wenig gekannte Phosphoglykoproteid. Das Eieralbumin ist bei den Albuminen beschrieben (S. 162). Hier soll nur die gut kenntliche und scharf abgegrenzte Klasse der Mucine und Mucoide besprochen werden.

Die Abspaltung einer reduzierenden Substanz aus den Schleimstoffen ist von Eichwald[1]) entdeckt worden, der sie deshalb auch zuerst als aus Eiweiß und einem Zucker zusammengesetzte Körper betrachtete. Indessen erst Hammarsten war es vorbehalten, sie als einheitliche Körper zu charakterisieren und ihre Eigenschaften festzustellen. Von ihm stammt auch die Einteilung und Abgrenzung der Gruppe. Die Entwickelung unserer Kenntnis des Kohlehydratkomplexes, die wir wesentlich Fr. Müller verdanken, ist S. 72 dargestellt.

Die Mucine und Mucoide sind saure, phosphorfreie Eiweißkörper, aus denen beim Kochen mit Säuren eine reduzierende Substanz hervorgeht. Ihre prozentische Zusammensetzung ist ausgezeichnet durch einen niedrigen Kohlenstoff- und Stickstoff-, einen hohen Sauerstoffgehalt, bedingt durch den Eintritt der sauerstoffreichen Kohlehydratgruppe. Im Zusammenhange damit steht ihre niedrige Verbrennungswärme[2]). Außerdem sind sie relativ reich an Schwefel. Von den Spaltungsprodukten ist sehr wenig bekannt; Obolensky[3]) fand bei einem unreinen Submaxillarismucin Leucin und Tyrosin, Mitjukoff[4]) bei einem Pseudomucin Lysin und Arginin. Der Kohlehydratgehalt ist sehr verschieden; er schwankt zwischen 3 und 37 Proz. Im Submaxillarismucin fanden Müller und Seemann[5]) 24 Proz. Glukosamin (vgl. S. 76). Von den Farbenreaktionen geben alle Mucine die Biuretreaktion, und zwar mit violetter Farbe wie die eigentlichen Eiweiße, ferner die Xanthoprotein- und die Schwefelbleireaktion, ebenso die nach Millon und Molisch.

Über die physikalischen Eigenschaften der eigentlichen Mucine s. unten. Sie und die Mucoide werden durch Erhitzen nicht koaguliert, und unterscheiden sich dadurch scharf sowohl von den nativen Eiweißen, wie von den Proteiden. Dagegen zeigen sie eine deutliche Denaturierung, indem sie durch Einwirkung von Säuren und besonders Alkalien, von Alkohol und anderen Fällungsmitteln, durch langes Liegen im ungelösten Zustande usw. ihre physikalischen Eigenschaften verändern und ihren Schleimcharakter verlieren. Diese Umwandlung oder Spaltung kann so wenig wie die Denaturierung der echten Eiweiße rück-

[1]) A. Eichwald, Liebigs Ann. **134**, 177 (1865). — [2]) P. B. Hawk and W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. V, 387 (1901). — [3]) Obolensky, Hoppe-Seylers Med.-chem. Unters., S. 590 (1871). — [4]) Kath. Mitjukoff, Dissertation, Bern, Arch. f. Gynäkol. **49**, Heft 2 (1895). — [5]) F. Müller u. J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209.

gängig gemacht werden, sondern ist eine dauernde. Die Glykoproteide sind ausgesprochene Säuren, die Lackmuspapier röten und meist durch Säuren gefällt werden. Durch beide Eigenschaften, die Nichtkoagulierbarkeit, welche die Möglichkeit einer Denaturierung nicht ausschließt, und den Charakter als Säuren, gleichen die Glykoproteide den Nucleoalbuminen, von denen sie sich aber durch den mangelnden Phosphor- und den Kohlehydratgehalt scharf unterscheiden. — Als Säuren werden die meisten Glykoproteide durch Essigsäure gefällt und sind auch im Überschuß schwer löslich, viel schwerer als die anderen sauren Eiweißkörper, wie Globuline, Nucleoalbumine oder Nucleoproteide. Mineralsäuren fällen ebenfalls, lösen aber im Überschuß leichter auf. In Alkalien, kohlensauren Alkalien und in Ammoniak sind die Glykoproteide alle sehr leicht löslich und bilden mit ihnen Salze, die neutral, zum Teil auch noch sauer reagieren. Durch einen, auch ganz geringen Überschuß von Alkali werden sie sehr leicht denaturiert und zersetzt.

## A. Die Mucine.

Die Mucine kommen in den meisten schleimigen Flüssigkeiten vor und bedingen dadurch deren Charakter. Sie bilden schon in sehr großer Verdünnung mehr oder weniger schleimige, fadenziehende Lösungen. Sie werden teils von Becherzellen an der Oberfläche aller Schleimhäute, der des Respirations- wie des Verdauungstractus, der Gallengänge, Harnwege usw., teils von großen Schleimdrüsen, besonders einer der Speicheldrüsen, der *Glandula submaxillaris*, abgesondert. Auch bei Wirbellosen, z. B. den Schnecken, deren Haut mit Schleim überzogen ist, sind sie verbreitet. Andere den Mucinen sehr nahestehende Körper, die den Übergang zu den Mucoiden bilden, kommen im Bindegewebe, z. B. den Sehnen, im Glaskörper, Nabelstrang usw. vor; sie werden bei den Mucoiden besprochen. Bei einigen Tieren treten statt der Mucine Nucleoalbumine auf, die physikalisch den gleichen Schleimcharakter haben (vgl. S. 200).

Das Mucin der Speicheldrüse vom Rinde ist, abgesehen von älteren Untersuchungen, von Obolensky[1]) und Landwehr[2]), von Hammarsten[3]) und seinem Schüler Folin[4]) untersucht worden, das der Respirationsschleimhaut von Friedrich Müller[5]), das der Galle von Landwehr[2]), Hammarsten[6]), Neumeister[7]), Winternitz[8])

[1]) Obolensky, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 590 (1871). — [2]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 371 (1881); **6**, 74 (1881); **9**, 361 (1885). — [3]) O. Hammarsten, ibid. **12**, 163 (1887). — [4]) O. Folin, ibid. **23**, 347 (1897). — [5]) Friedrich Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). (Daselbst seine und seiner Schüler frühere Arbeiten zusammengefaßt.) — [6]) O. Hammarsten, Königl. Gesellsch. der Wissensch. zu Upsala, 15. Juni 1893 (Sep.-Abdr.). — [7]) R. Neumeister, Sitzungsber. der Würzburger physikal.-medizin. Gesellsch., 8. März 1890 (Sep.-Abdr.). — [8]) H. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 387 (1895).

und Brauer[1]), die Mucine der Schnecken von Hammarsten[2]), das Mucin, das die Hülle des Froschlaichs bildet, von Giacosa[3]) und Schulz und Ditthorn[4]), das des Ingers (Myxine) von Waymouth Reid[5]). Das Mucin der Magen- und Darmschleimhaut ist nicht genauer untersucht, das Glukosamin aus ihnen ist nach Müller dasselbe wie das aus dem Mucin der Luftwege. Über die schleimigen Körper in Ovarialkystomen s. unten.

Folgende Analysen liegen vor:

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | O Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 48,84 | 6,80 | 12,32 | 0,84 | 31,2 | Speicheldrüse (Rind) | Hammarsten[6]) |
| 48,17 | 6,91 | 10,8 | 1,42 | 31,7 | Sputumschleim | Müller[7]) |
| 50,3 | 6,84 | 13,62 | 1,71 | 27,53 | Schnecke, Mantel | Hammarsten[2]) |
| 50,45 | 6,79 | 13,66 | 1,6 | 27,50 | Schnecke, Fuß | Hammarsten[2]) |
| 52,90 | 7,2 | 9,24 | 1,32 | 29,34 | Froschlaich | Giacosa[3]) |
| 43,92 | 6,03 | 8,8 | — | — | Froschlaich | Schulz und Ditthorn[4]) |
| 49,8 | 6,9 | 10,27 | 1,25 | 31,78 | Pseudomucin (Ovarien) | Hammarsten[8]) |
| 51,76 | 7,76 | 10,7 | 1,09 | 28,69 | Paramucin (Ovarien) | Mitjukoff[9]) |

Ob die großen Abweichungen auf der Existenz verschiedener Mucine oder auf mangelnder Reinheit der Präparate beruhen, steht dahin. Dagegen sind sich alle Mucine in ihren Reaktionen außerordentlich ähnlich, so daß die Schilderung, die Hammarsten von dem am genauesten untersuchten Mucin der Submaxillardrüse entwirft, für alle anderen ebenfalls Gültigkeit besitzt.

Das Mucin ist in trockenem Zustande ein weißes, lockeres, kaum hygroskopisches Pulver und kann so jahrelang aufbewahrt werden, ohne seine Eigenschaften zu verändern. Es ist in Wasser und neutralen Salzlösungen sehr schwer löslich, in Säuren unlöslich, bildet aber auf Zusatz von Essigsäure ein zähes, klebriges Gerinnsel. Dagegen löst es sich in sehr verdünnten Alkalien zu einer neutralen, unter Umständen sogar noch schwach sauren Flüssigkeit, ist also eine ausgesprochene Säure. Diese Flüssigkeit verhält sich bei einem Mucingehalte von 0,228 Proz. noch wie eine typische Schleimlösung, sie ist

[1]) L. Brauer, Zeitschrift für physiolog. Chemie **40**, 182 (1903). — [2]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885). — [3]) Piero Giacosa, Zeitschrift f. physiolog. Chem. **7**, 40 (1882). — [4]) F. N. Schulz und F. Ditthorn, ibid. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [5]) Waymouth Reid, Journ. of Physiol. **13**, 340 (1893). — [6]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 163 (1887). — [7]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biolog. **42**, 468 (1901). (Daselbst seine und seiner Schüler frühere Arbeiten zusammengefaßt.) — [8]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **6**, 194 (1882). — [9]) K. Mitjukoff, Dissertation, Bern, und Archiv f. Gynäkol. **49**, 42 (1895).

klebrig, dickflüssig und fadenziehend. Aus dieser Lösung wird das Mucin durch Säuren, insbesondere Essigsäure, gefällt, aber nicht als flockiger Niederschlag, sondern in Form eines zähen, schleimigen Klumpens, der sich beim Umrühren um den Glasstab windet. Im Überschuß von Essigsäure löst sich das Mucin nicht, oder doch nur sehr schwer, wieder auf, Salzsäure dagegen löst schon bei einer Konzentration von 0,1 bis 0,2 Proz., die freilich noch immer wesentlich höher liegt als bei den Nucleoalbuminen oder Globulinen. Die Säurefällung des Mucins gelingt nur in salzarmen Lösungen, dagegen nicht bei Gegenwart von Chlornatrium oder anderen Neutralsalzen. Durch Kochen wird das Mucin wie alle Glykoproteide nicht koaguliert; auch Zusatz von Essigsäure zu der siedenden Lösung bewirkt keine stärkere Fällung, als sie die Essigsäure auch in der Kälte hervorrufen würde, und bei Zusatz von Chlornatrium, das die Koagulation der eigentlichen Eiweiße ja begünstigt, bleibt sie auch beim Erhitzen ganz aus. Brauer hat diese Eigenschaften benutzt, um koagulierbares Eiweiß neben Mucin in der pathologischen Galle nachzuweisen: wenn er die salzhaltige Galle nur ganz schwach ansäuerte und kochte, so fiel koagulierbares Eiweiß aus, das Mucin blieb unverändert. Durch Alkohol wird das Mucin gefällt, aber nur bei Gegenwart einer hinreichenden Menge von Neutralsalzen; in salzfreier Lösung entsteht durch den Alkohol nur eine mehr oder weniger starke Opaleszenz. Durch Salpetersäure wird das Mucin gefällt, ebenso durch Kupfersulfat, Quecksilberchlorid, Eisenchlorid und Bleiacetat. Kaliumbichromat und Alaun machen keinen Niederschlag, sondern verwandeln das Mucin in eine gequollene, schleimige Masse. Die Alkaloidreagentien Tannin, Jodquecksilberkalium usw. bewirken in neutraler Lösung keine Fällung, wohl aber fällen sie das im Überschuß von Salzsäure gelöste Mucin. Nur Ferrocyankalium fällt nicht, sondern macht die Lösung höchstens etwas dickflüssiger; es wirkt im Gegenteil wie ein anderes Neutralsalz und verhindert die Säurefällung. — Durch Sättigung mit Chlornatrium und Magnesiumsulfat wird das Mucin ausgesalzen. Die Grenzen für Ammonsulfat sind beim Gallenmucin nach Brauer 3,2 und 4,6.

Gegen Säuren ist das Mucin recht resistent, um so leichter wird es dagegen durch Alkalien denaturiert. Beim Stehen in ganz schwach alkalischer Lösung wird es zwar anfangs noch durch Essigsäure als typischer Schleim gefällt, bald aber tritt daneben ein flockiger Niederschlag auf, und nach einiger Zeit fällt das gesamte Mucin flockig aus; dann hat auch die Lösung ihre charakteristische physikalische Beschaffenheit verloren und ist dünnflüssig geworden. Das Mucin ist in ein Alkalialbuminat von anderen Eigenschaften und anderer Zusammensetzung verwandelt; es wird durch Salze sehr leicht, durch Säuren hingegen nur bei sehr vorsichtigem Neutralisieren gefällt und durch einen kleinen Überschuß sofort wieder gelöst. Auch wird es zum Unterschiede von dem unveränderten Mucin durch Ferrocyan-

kalium und Säure gefällt. Bei der Einwirkung von konzentriertem Alkali ist eine deutliche Ammoniakentwickelung bemerkbar. Ähnliche Beobachtungen machten Drechsel und Mitjukoff[1]) an dem nahe verwandten Paramucin, K. A. H. Mörner[2]) u. a. an Mucoiden. Neben dem Alkalialbuminat finden sich bei der Denaturierung nach einiger Zeit immer auch Albumosen von den gewöhnlichen Eigenschaften in Lösung.

Durch Einwirkung stärkerer Alkalien entsteht das S. 75 besprochene „tierische Gummi".

In Pepsin und Trypsin löst sich das Mucin nach Friedr. Müller[3]) und Mitjukoff[1]) zu einer klaren, dünnflüssigen Lösung, die vermutlich Albumosen enthält; eine Abspaltung von Kohlehydrat oder einem anderen Produkt findet dabei nicht statt. Gegen die Fäulnis sind die Mucine, wie Müller und Giacosa[4]) angeben, sehr resistent, da ihr eigentümliches physikalisches Verhalten den Fäulnisbakterien das Eindringen erschwert. Doch spielen hierbei vielleicht auch baktericide Körper eine Rolle.

Mit Alkalien und alkalischen Erden bildet das Mucin lösliche Salze; der natürlich vorkommende Schleim ist nach Müller mucinsaures Natrium.

Die Darstellung der Mucine ist eine mühsame, da sie in allen Flüssigkeiten, auch in recht schleimigen, nur in sehr geringer Menge vorkommen. Auch filtrieren Mucinlösungen sehr schlecht, und die zähen Mucingerinnsel setzen sich nur langsam ab. Endlich besteht stets die Gefahr der Denaturierung, durch Alkalien wie durch Alkohol.

Aus der Galle von Menschen oder Hunden, die keinen anderen Eiweißkörper enthält, kann das Mucin direkt durch Essigsäure oder Alkohol gefällt werden, ist aber dann durch Gallensäuren und Gallenfarbstoff verunreinigt, die nach Paijkull[5]) auch durch langdauernde Dialyse nur schwer zu entfernen sind. Aus der Submaxillardrüse hat Hammarsten das Mucin mit Wasser extrahiert und den Extrakt auf 0,1 bis 0,2 Proz. Salzsäure gebracht. Dabei fallen das Mucin und das stets reichlich vorhandene Nucleoproteid aus, lösen sich aber sogleich wieder auf. Wenn er diese Lösung mit dem vierfachen Volum destillierten Wassers verdünnte, fiel nur das Mucin aus, da das Nucleoproteid auch durch die verdünnte Salzsäure noch in Lösung gehalten wird. Das Mucin löste er vorsichtig in sehr verdünnter Kalilauge oder besser noch in Ammoniak unter sorgfältiger Vermeidung jeglicher alkalischen Reaktion, fällte mit Essigsäure und wiederholte beides noch einmal. Das Schneckenmucin isolierte er in ähnlicher Weise.

---

[1]) Kath. Mitjukoff, Dissert., Bern, Arch. f. Gynäk. 49, Heft 2 (1895). — [2]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. 6, 332 (1895). — [3]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468 (1901). — [4]) P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 40 (1882). — [5]) S. Paijkull, ibid. 12, 196 (1887).

Das Mucin der Respirationsschleimhaut stellte Friedr. Müller[1]) aus dem glasigen, rein schleimigen Sputum von Patienten mit chronischen Bronchitiden dar. Es wurde von Beimengungen von Eiter, Speiseresten usw. tunlichst befreit und mit Alkohol gefällt; dabei lieferte das Eiweiß und Nuclein einen flockigen Niederschlag, das Mucin dagegen feine Fäserchen, die sich mechanisch von dem Eiweiß usw. trennen lassen. Das Mucin wird dann wiederholt mit sehr verdünnter Salzsäure — von 0,1 bis 0,2 Proz. — und Sodalösung gewaschen, in sehr verdünnter Natronlauge gelöst, mit Essigsäure gefällt und die faserige Fällung durch Dialyse gereinigt. Man erhält so ein von Eiweiß und Nucleoproteiden freies Mucin, das mit verdünnter Natronlauge noch eine opaleszierende Schleimlösung bildet.

In mancher Beziehung abweichend von dem Mucin der Wirbeltiere verhält sich das der Weinbergschnecke, *Helix pomatia*, das wegen seiner relativ leichten Zugänglichkeit wiederholt, am eingehendsten von Hammarsten[2]), untersucht wurde. Es wird nicht als solches abgesondert, sondern als ein Mucinogen, das sich auch in Alkali nur schwer zu einer zähen, nicht eigentlich schleimigen Flüssigkeit löst; es hat die Reaktionen des Mucins, nur daß es von Quecksilberchlorid nicht gefällt wird. Durch Alkaliwirkung, viel langsamer durch bloßes Stehen in wässeriger Lösung, geht dies Mucinogen dann in typisches Mucin über. Dieselbe Erscheinung, daß von den Schleimdrüsen erst Mucinogen abgesondert wird, das erst unter dem Einfluß des Meerwassers sich in Mucin umwandelt, beobachtete v. Uexküll[3]) am Seeigel, und die Erscheinung scheint bei Wirbellosen weit verbreitet zu sein. — Das Mucin der Speicheldrüsen der Wirbeltiere dagegen besitzt nach Holmgren[4]) keine solche Vorstufe, sondern ist von vornherein ein wirkliches Mucin.

### Das Pseudo- und Paramucin.

Im Jahre 1852 beschrieb Scherer[5]) zwei Körper, die er im Inhalte einer Ovarialcyste gefunden hatte, und die er Metalbumin und Paralbumin nannte. Er und nach ihm Eichwald[5]) konnten aus beiden Zucker abspalten, und Landwehr[6]) stellte aus ihnen wie aus dem Mucin tierisches Gummi dar. Genauer untersucht sind die beiden Körper indessen erst von Hammarsten[7]), von dem ihre Bezeichnung als Pseudomucin herrührt, später von Oerum[8]), Pfannenstiel[9]),

[1]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468 (1901). — [2]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. 36, 373 (1885). — [3]) J. v. Uexküll, Zeitschrift f. Biologie 37, 334 (S. 388) (1899). — [4]) E. Holmgren, Hammarstens Referate nach dem Schwedischen in Malys Jahresbericht für Tierchemie 27, 36 (1897). — [5]) Zitiert nach Hammarsten. — [6]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 114 (1883). — [7]) O. Hammarsten, ibid. 6, 194 (1882). — [8]) H. P. Oerum, Malys Jahresbericht f. Tierchemie 14, 459 (1884). — [9]) J. Pfannenstiel, Arch. f. Gynäk. 38, 407 (1890).

Leathes[1]). Zängerle[2]), Steudel[3]) und Neuberg und Heymann[4]).

In den normalen Graafschen Follikeln, auch bei sog. Hydrops ovarii, kommen nach Pfannenstiel nur Eiweißkörper, vermutlich Serumalbumin und -globulin vor; dagegen enthalten proliferierende, papilläre oder glanduläre Kystome nach Oerum und Pfannenstiel immer Pseudomucin und haben infolgedessen einen mehr oder weniger schleimigen oder zähflüssigen Inhalt.

Das Pseudomucin, wie es Hammarsten aus eiweißfreien oder eiweißarmen Kystomflüssigkeiten durch Alkoholfällung gewann, stellt im trockenen Zustande ein feines, weißes, sehr hygroskopisches Pulver dar. In Wasser löst es sich leicht und bildet bei geringer Konzentration Lösungen, die sich wie Mucinlösungen verhalten; bei stärkerer Konzentration — Oerum fand in Ovarialkystomen 0,88 bis 10,83 Proz. eiweißartige Körper — bildet es eine weißliche, zähe und schleimige Flüssigkeit von dem Anssehen eines dicken Gummischleims. Durch Ansäuern mit Essigsäure oder Salzsäure wird das Pseudomucin im Unterschiede von den echten Mucinen nicht gefällt; auch Salpetersäure fällt nicht, sondern macht die Flüssigkeit nur stärker opaleszierend und dickflüssig. Sonst gibt es die Reaktionen der Mucine, es wird durch Ferrocyanwasserstoffsäure und durch Sieden nicht gefällt, wohl aber durch Bleiacetat, Quecksilberchlorid und Gerbsäure. Doch geben die beiden letzteren keine eigentliche flockige Fällung, sondern veranlassen nur die Bildung einer schleimigen Gallerte. Durch Alkohol entsteht ein zähes Gerinnsel, wie in Mucinlösungen; eine Denaturierung erfolgt durch den Alkohol nur langsam. Das Pseudomucin gibt die Xanthoprotein-, Millonsche und Adamkiewiczsche Reaktion. Durch Magnesiumsulfat wird es nicht gefällt, auch nicht bei saurer Reaktion. Durch Kochen mit Säuren entsteht ein Glukosamin, das nach Zängerle mit dem Glukosamin der echten Mucine identisch ist; er erhielt aus 100 g Pseudomucin 30 g Glukosamin. Auch Neuberg und Heymann fanden erhebliche Mengen Glukosamin, konnten dagegen andere Kohlehydrate, deren Vorkommen von Leathes behauptet war, ausschließen.

Eine Abart des Pseudomucins ist das zuerst von Drechsel und Mitjukoff[5]), später von Panzer[6]), Leathes[7]) und Steudel[8]) beschriebene Paramucin. Gelegentlich findet man entweder in den ganzen Ovarialkystomen oder in einzelnen Cysten der multilokulären

---

[1]) J. B. Leathes, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakol. **43**, 245 (1899). — [2]) Zängerle, Münchener med. Wochenschr. 1900, S. 414. — [3]) M. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901). — [4]) C. Neuberg und F. Heymann, Hofmeisters Beiträge **2**, 201 (1902). — [5]) Kath. Mitjukoff, Dissertation, Bern, u. Arch. f. Gynäk. **49**, Heft 2 (1895). — [6]) Th. Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 363 (1899). — [7]) J. B. Leathes, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **43**, 245 (1899). — [8]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901).

Geschwülste keine Flüssigkeit, sondern eine zitternde Gallerte, die Mitjukoff als Paramucin bezeichnet. Es ist in Wasser unlöslich, durch Säuren schrumpft es, durch sauren absoluten Alkohol wird es in ein feines, nicht hygroskopisches Pulver verwandelt, das durch Anfeuchten mit etwas Alkali von neuem zu einer Gallerte wird. In mehr Natron- oder Kalilauge löst es sich zu einer schleimigen Flüssigkeit, welche die gewöhnlichen Reaktionen des Mucins gibt, d. h. sie wird durch Kochen nicht koaguliert, ebensowenig durch Ferrocyanwasserstoffsäure gefällt; wenn auch dabei eine geringe, vielleicht von Eiweißspuren herrührende Trübung entsteht. Tannin, Bleiacetat usw. fällen, ebenso auch, und darin verhält sich das Paramucin wie die echten Mucine, und nicht wie das Pseudomucin, Essigsäuren und Mineralsäuren; letztere lösen im Überschusse.

Unter den Spaltungsprodukten fand Mitjukoff Lysin und Arginin, außerdem beim Kochen mit Säuren mindestens 12,5 Proz. reduzierender Substanz; Steudel etwa 12 Proz. Auch hier ist das Glukosamin nicht als solches, sondern in gebundener Form vorhanden.

Außerdem kommen Kystome vor, die neben dem Pseudomucin noch beträchtliche Mengen von Eiweiß, überwiegend Serumalbumin, enthalten; dieses Gemenge entspricht dem Schererschen Paralbumin und verhält sich, wie Hammarsten gezeigt hat, in Zusammensetzung und Reaktionen wie ein Gemenge von Eiweiß und Pseudomucin.

Einen dem Pseudomucin recht ähnlichen Körper, der aber nur 45,74 Proz. Kohlenstoff und 5,68 Proz. Stickstoff enthielt, hat Hammarsten [1]) einmal in einem „Ganglion“ unbekannten Ursprungs vom Unterschenkel eines Mannes gefunden.

## B. Die Mucoide.

Unter Mucoiden versteht man mit Hammarsten eine Reihe von Körpern, die in ihrer Zusammensetzung und ihren Reaktionen eine große Ähnlichkeit mit dem Mucin haben. Sie unterscheiden sich von ihnen entweder durch ihre physikalischen Eigenschaften oder durch die mangelnde Fällbarkeit mit Säuren. Sie kommen zum Teil in gelöster Form im Blutserum, im Eiereiweiß und in Ascitesflüssigkeiten vor, zum Teil nehmen sie zusammen mit Kollagen usw. am Aufbau der Gewebe teil. Ihre Abgrenzung von den Mucinen ist willkürlich; die hierher gehörigen Substanzen aus dem Glaskörper, den Sehnen und dem Nabelstrange werden bald als Mucoide, bald als Mucine bezeichnet, ohne daß ihre Eigenschaften erkennbare Differenzen aufweisen. Um den Namen Mucine für die wirklichen, von Epithelien sezernierten Schleimstoffe zu reservieren, sollen alle diese Körper hier

[1]) O. Hammarsten, Autoreferat in Malys Jahresber. für Tierchemie 22, 561 (1892).

bei den Mucoiden behandelt werden. — Es werden zunächst diese den Mucinen in ihren Eigenschaften sehr nahe stehenden Körper der Gewebe, dann die in gelöster Form vorkommenden Mucoide besprochen werden.

### 1. Mucoid aus Sehnen und Knochen.

Loebisch[1]), Chittenden und Gies[2]) und Cutter und Gies[3]) haben aus Sehnen einen Körper dargestellt, der in seinen Eigenschaften sich von den echten Mucinen nicht unterscheidet. Auch die Zusammensetzung[1])[2])[3]) ist die der Mucine, bemerkenswert nur der hohe Schwefelgehalt von 2,31 Proz. Levene[4]) glaubt aus dem Mucoid einen der Chondroitinschwefelsäure (s. unten) nahe stehenden Körper isolieren zu können.

Durch Kochen mit Säuren oder mit Wasser unter erhöhtem Druck entsteht zunächst ein höheres Kohlehydrat, das, nicht reduziert, schwach rechts dreht und durch intensivere Säurewirkung in das reduzierende Kohlenhydrat übergeht; sein Charakter als Glukosamin ist noch nicht festgestellt. — Gegen Alkaliwirkung ist das Tendomucoid resistenter als die Mucine. Zur Darstellung wurde das Sehnengewebe mit halbgesättigtem Kalkwasser extrahiert.

Später hat Gies[5]) einen ganz entsprechenden Körper auch in Knochen gefunden, das Osseomucoid. Es zeichnet sich ebenfalls durch einen hohen Schwefelgehalt (2,5 Proz.) aus und enthält auch gepaarte Schwefelsäure, erinnert also an das Chondromucoid.

### 2. Das Chondromucoid und die Chondroitinschwefelsäure.

Johannes Müller[6]) nannte die Grundsubstanz des Knorpels Chondrin und hielt sie für einen besonderen Körper; von diesem Chondrin wurde dann durch Fischer und Boedeker[7]) und de Bary[8]) festgestellt, daß es beim Kochen eine reduzierende Substanz liefert. Morochowetz[9]) erkannte, daß die Grundsubstanz des Knorpels ein Gemenge von gewöhnlichem Kollagen mit einem mucinartigen Körper ist. Die Aufklärung der Zusammensetzung des Knorpels, sowie die

---

[1]) M. F. Loebisch, Zeitschrift f. physiolog. Chemie **10**, 40 (1885). — [2]) R. H. Chittenden und W. Gies, Journ. of experiment. Medic. **1**, 186 (nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **26**, 32) (1896). — [3]) W. D. Cutter and W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **6**, 155 (1901); vgl. auch A. N. Richards and W. J. Gies, ibid. **7**, 93 (1902); G. W. Vandegrift and W. J. Gies, ibid. **5**, 287 (1901); S. Bünger and W. J. Gies, ibid. **6**, 219 (1901). — [4]) P. A. Levene, Zeitschrift f. physiolog. Chemie **31**, 395 (1900). — [5]) P. B. Hawk and W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **5**, 387 (1901). — [6]) Joh. Müller, Liebigs Ann. **21**, 277 (1837). — [7]) G. Fischer u. C. Boedeker, ibid. **117**, 111 (1861). — [8]) J. de Bary, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 71 (1866). — [9]) L. Morochowetz, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins Heidelberg, N. F. I, S. 480 (1876).

genaue Beschreibung des Chondromucoids verdanken wir Mörner[1]); er zeigte, daß der Knorpel, abgesehen von den eingelagerten Zellen, erstens aus einem Albumoid besteht, das ein Balkennetz bildet, und zweitens aus Kollagen und Mucoid, welche die Zwischenräume dieses Balkennetzes erfüllen (vgl. S. 292).

Das Chondromucoid zeigt die gewöhnlichen Reaktionen der Mucine und Mucoide; es löst sich in Alkalien zu einer neutralen, dicklichen Flüssigkeit, die von Säuren gefällt wird. Die meisten Schwermetalle fällen, dagegen die Alkaloidreagentien nicht; insbesondere fällt Gerbsäure auch bei Salzgegenwart nicht. Das Mucoid hat im Gegenteil die Eigentümlichkeit, die Fällung anderer Eiweiße, z. B. des Glutins, durch Gerbsäure zu verhindern; dadurch erklären sich die älteren Angaben über die Nichtfällbarkeit des Chondrins, des Gemenges von Chondromucoid mit Glutin. Die Farbenreaktionen sind alle positiv; Ammonsulfat salzt aus. Die prozentische Zusammensetzung[1]) entspricht der der Mucine, bemerkenswert ist der hohe Schwefelgehalt von 2,42 Proz., wovon 1,8 Proz. der Chondroitinschwefelsäure angehören. Durch Einwirkung von Säuren, und noch leichter von Alkalien, gegen die es sehr empfindlich ist, wird es gespalten. Es entstehen ein Albuminat, Albumosen und Peptone, ein reduzierendes Kohlehydrat und die Chondroitinschwefelsäure. Bereits Fischer und Boedeker stellten aus dem Knorpel eine stickstoffhaltige Säure dar, nach ihnen Krukenberg[2]), der sie Chondroitsäure nannte und sie zuerst genauer beschrieb. Rein dargestellt hat sie Mörner, der sie als gepaarte Schwefelsäure erkannte und ihre Eigenschaften genau beschrieb. Später wurde sie von Schmiedeberg[3]) und Orgler und Neuberg[4]) untersucht. Die Chondroitinschwefelsäure ist eine kolloidale Substanz von unbekannter Konstitution. Durch kurzes Kochen mit Säuren zerfällt sie in Schwefelsäure und einen schwefelfreien Rest, den Schmiedeberg Chondroitin nennt. Sie ist also eine gepaarte oder Ätherschwefelsäure. Das Chondroitin, eine gummiartige Säure, geht durch weitere Säurewirkung in Chondrosin über, ein amidiertes Polysaccharid, und aus diesem vermochten Orgler und Neuberg eine Hexosamin- oder Tetraoxyaminokapronsäure darzustellen, deren genauere Konfiguration noch aussteht. Dagegen konnten sie sowohl Glukosamin als Glukuronsäure, die Schmiedeberg angenommen hatte, ausschließen. Die Hexosaminsäure gibt die Ehrlichsche Reaktion mit Dimethylamido-p-benzaldehyd, die bisher für die Vereinigung von Glukosamin mit Essigsäure als charakteristisch galt.

---

[1]) C. T. Mörner, Skandinav. Archiv für Physiologie **1**, 210 (1889). — [2]) F. C. W. Krukenberg, Sitzungsber. der Würzburger phys.-med. Ges. 1883 (Separatabdruck); Derselbe, Zeitschr. f. Biolog. **20**, 307 (1884). — [3]) O. Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmak. **28**, 355 (1891). — [4]) A. Orgler und C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 407 (1903).

Die prozentische Zusammensetzung der Chondroitinschwefelsäure ist

C 35,28, H 4,68, N 3,15, S 6,33, O 50,56 (Mörner),
C 37,1, H 4,83, N 2,71, S 5,5, O 50,14 (Schmiedeberg).

Einige andere Präparate Schmiedebergs zeigen kleine Abweichungen.

Die Chondroitinschwefelsäure reagiert stark sauer und bildet mit Metallen neutrale, meist gut lösliche Salze, von denen Schmiedeberg das Kupfer-, Eisen- und Kali-, sowie ein Kupferoxydkalisalz darstellte, freilich nur als amorphe Körper. In Wasser ist sie leicht löslich und bildet bei genügender Konzentration gummiartige Lösungen. Sie wird durch Zinnchlorür, basisches Bleiacetat, Quecksilberoxydulnitrat, Eisenchlorid und Urannitrat gefällt, durch andere Metalle dagegen ebensowenig wie durch irgend welche Säuren oder die Alkaloidreagentien. Durch Eisessig wird sie nur im starken Überschuß, durch Alkohol nur bei Salzgegenwart gefällt. Sie reduziert nicht, hält aber, da sie mit ihnen lösliche Salze bildet, Kupferoxyde und andere Metalloxyde in Lösung. Ihre wässerigen Lösungen sind linksdrehend.

Mit Eiweißkörpern, z. B. Glutin, bildet die Chondroitinschwefelsäure unlösliche Salze, die sich wie die Nucleinsäure verhalten, d. h. bei mangelndem Säureüberschuß hydrolytisch dissoziiert werden. Sie selbst fällt daher Eiweiß, ihre Salze dagegen nicht. Ein Gemenge von chondroitinschwefelsaurem Kalium oder Natrium mit Glutin, wie man es aus Knorpel bei der Pepsinverdauung oder durch Kochen im Papinschen Topfe erhält, wird daher durch Säuren gefällt; Mineralsäuren lösen im Überschuß wieder auf. Auch für die Reaktionen des Harnmucoids (s. unten) ist diese Eigenschaft von Bedeutung.

Die Chondroitinschwefelsäure ist in der Hauptsache ein Bestandteil des Chondromucoids, außerdem aber kommt eine geringe Menge nach Mörner und Schmiedeberg im Knorpel auch frei, beziehentlich als Alkalisalz vor. Ihr Nachweis im freien oder gebundenen Zustande wird nach Mörner[1]) dadurch erbracht, daß man die Gewebe mit Kalilauge extrahiert, neutralisiert, mit Alkohol fällt und in Wasser löst. Die Lösung muß dann 1. mit Leim und Essigsäure, 2. mit Eisessig eine Fällung geben und nach dem Kochen mit Salzsäure 3. eine reduzierende Substanz und 4. Schwefelsäure enthalten. Mörner[1]) fand auf diese Weise die Chondroitinschwefelsäure in allen verschiedenen Knorpeln, auch in allen untersuchten Enchondromen und in der inneren Schicht der Aorta; Lönnberg[2]) fand sie im Knorpel des Glattrochens (*Raja batis*); außerdem wurde sie, aber nur in Spuren, von Mörner[3])

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 20, 357 (1894). — [2]) J. Lönnberg, Hammarstens Referat nach dem Schwedischen in Malys Jahresbericht f. Tierchemie 19, 325 (1889). — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 311 (1897).

und Krawkow[1]) im Knochen, von Krawkow im *Ligamentum nuchae* und in der Magenschleimhaut des Schweines gefunden. Auch für das Mucoid der Sehnen und Knochen liegen Angaben vor, die ihr Vorkommen wahrscheinlich machen (s. oben). Levene[2]) will einen verwandten Körper in der Milz gefunden haben.

Reichlich fanden sie Schmiedebergs Schüler Oddi[3]) und Krawkow[1]) in dem Amyloid (siehe dort), doch scheint sie hier in festerer Bindung enthalten zu sein als im Chondromucoid; nach Krawkow bedingt sie die Methylviolettreaktion des Amyloids. Verfüttertes chondroitinschwefelsaures Natron geht nach Oddi reichlich in den Harn über; Spuren finden sich in der Leber. — Endlich wurde die Chondroitinschwefelsäure von K. Mörner[4]) regelmäßig und in nicht unbeträchtlicher Menge — etwa 0,05 Proz. — im Harn gefunden, wo ihre Gegenwart bei Eiweißreaktionen zu berücksichtigen ist, da sie einerseits nach dem Ansäuern Eiweiß fällt, anderseits manche Eiweißreaktionen, z. B. die mit Gerbsäure, stört. Auch gehört ein Teil der Ätherschwefelsäuren ihr und nicht der Indoxylschwefelsäure usw. an.

Die Darstellung der Chondroitinschwefelsäure erfolgt nach Mörner durch mehrtägige Extraktion des zerkleinerten Knorpels mit Kalilauge von 2 bis 5 Proz. bei Zimmertemperatur, wobei außer der Säure noch Albuminat und die Albumosen aus dem Mucoid, etwas Kollagen und Albumoid, in Lösung gehen. Darauf wird mit Essigsäure oder Salzsäure erst neutralisiert und dann schwach angesäuert, wodurch das Albuminat ausfällt, und mit viel Tannin erst bei saurer, dann bei schwach alkalischer Reaktion der Rest der Eiweißstoffe gefällt. Hierauf wird die Gerbsäure bei schwach saurer Reaktion mit Bleiacetat gefällt, mit Schwefelwasserstoff entbleit und das Filtrat salzfrei dialysiert. Endlich engt man stark ein und fällt die Chondroitinschwefelsäure unter Zusatz von etwas Kochsalz mit Alkohol. — Schmiedeberg verdaut den Knorpel — er nahm die Nasenscheidewand vom Schweine — mit Pepsinsalzsäure, wobei er einen teigigen Rückstand erhält, der aus Glutin und der Chondroitinschwefelsäure besteht. Die Säure überführte er in das Kupferoxydkalisalz.

### 3. Das Mucoid des Glaskörpers, der Cornea und des Nabelstranges.

Virchow[5]) erkannte zuerst, daß im Glaskörper des Auges wie im Nabelstrang Körper von der Beschaffenheit des Schleimes vorkommen. Das Mucoid des Glaskörpers wurde dann von Mörner[6])

[1]) N. P. Krawkow, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Patholog. und Pharmak. 40, 195 (1897). — [2]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 400 (1903). — [3]) Ruggero Oddi, Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 33, 376 (1893). — [4]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. 6, 332 (1895). — [5]) Rud. Virchow, Virchows Archiv 4, 468 (1852). — [6]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 233 (1893).

und Halliburton und Young[1]) untersucht. Es beträgt nach Mörner nur 0,1 Proz. der Glasflüssigkeit, bedingt trotzdem ihre physikalische Beschaffenheit, die freilich mehr die einer sehr dünnen Gallerte als einer eigentlichen fadenziehenden Schleimlösung ist. Es gibt die gewöhnlichen Mucinreaktionen; Essigsäure fällt in salzarmer Lösung, Alkalien lösen, die Alkaloidreagentien und zum Teil die Schwermetalle fällen, auch Ferrocyankalium und Essigsäure und Salpetersäure. Es gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen, nur die Liebermannsche schlecht; Chlornatrium salzt bei saurer, Magnesiumsulfat auch bei neutraler Reaktion aus. Nach Young tritt durch Erhitzen auf 70 bis 72° bei schwach saurer Reaktion eine Denaturierung ein. Neben diesem Mucoid enthält der Glaskörper noch Spuren von Eiweiß.

Das Mucoid der Cornea hat Mörner[2]) dargestellt und analysiert. Es hat die Eigenschaften der Mucine, Fällbarkeit durch Essigsäure, die Alkaloidreagentien mit Ausnahme von Ferrocyanwasserstoffsäure, die Schwermetalle mit Ausnahme von Quecksilberchlorid usw. Die Grundsubstanz der Cornea enthält 20, die der Sclera 13 Proz. Mucoid, der Rest ist Kollagen (vgl. S. 291).

Das Mucoid des Nabelstranges ist von Jernström[3]) und Young[1]) untersucht worden. Es hat die gewöhnlichen Mucineigenschaften; die Kohlehydratabspaltung erfolgt nach Young durch Salzsäure von 2 Proz. schon in 30 Minuten; unter den Spaltungsprodukten befindet sich Indol.

Die Analysen von Mörner und Young geben Zahlen wie für die anderen Mucine.

Das Chordagewebe, das mit dem Nabelstrang sonst Ähnlichkeit hat, enthält nach Kossel[4]) kein Mucoid (vgl. S. 303).

### 4. Das Ovimucoid.

Neumeister[5]) und Salkowski[6]) hatten bemerkt, daß sich in dem Eiereiweiß neben dem bekannten Albumin und Globulin noch ein Körper von den Eigenschaften einer Albumose befindet, den Neumeister Pseudopepton nannte. Mörner[7]) erkannte dann, daß es sich um ein Glykoproteid handelt, das er Ovimucoid nennt und das im Eiereiweiß reichlich vorkommt; es bildet etwa den achten Teil der organischen Stoffe, 1,5 Proz. der Lösung. — Das Ovimucoid wird wie die anderen Mucoide durch Erhitzen nicht koaguliert, aber auch nicht durch Säuren, weder Essigsäure, noch Salz- oder selbst Salpetersäure,

---

[1]) R. A. Young, Journ. of Physiol. **16**, 325 (1894). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 213 (1893). — [3]) E. A. Jernström, Malys Jahresber. f. Tierchem. **10**, 34 (1880). — [4]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 331 (1891). — [5]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biolog. **27**, 309 (1890). — [6]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, Nr. 31. — [7]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893).

gefällt. Ebensowenig wird es durch Metallsalze und die meisten Alkaloidreagentien gefällt, sondern nur durch Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, Bleiacetatammoniak und Alkohol. Die Darstellung kann daher nur so erfolgen, daß man das Albumin und Globulin des Eiereiweiß in der gewöhnlichen Weise durch Erhitzen bei schwach saurer Reaktion koaguliert und im Filtrat das Mucoid durch Alkohol fällt. In trockenem Zustande bildet es spröde, durchsichtige Lamellen, eine konzentrierte Lösung ist gummiartig klebend, eine verdünntere schäumt stark, ist aber nicht fadenziehend. In kaltem Wasser quillt es nur, löst sich aber nicht, wohl aber in heißem Wasser und bleibt dann beim Abkühlen in Lösung. Von der prozentischen Zusammensetzung bestimmte Mörner:

N 12,65, S 2,2.

Der Schwefel ist zum größten Teil durch Kochen mit Lauge abspaltbar, doch gibt Zanetti[1]) an, einen Teil des Schwefels nach dem Kochen mit Salzsäure als Schwefelsäure, also ursprünglich in der Form der Ätherschwefelsäure, gefunden zu haben. Außer der Schwefelbleireaktion gibt das Ovimucoid die Millonsche, Biuret- und Xanthoproteinreaktion, die Reaktionen von Liebermann und Adamkiewicz dagegen nach Mörner nicht. Durch Chlornatrium wird das Ovimucoid nicht, durch Natrium- und Magnesiumsulfat nur beim Kochen, durch Ammonsulfat schon in der Kälte ausgesalzen, und zwar fällt es bei $^2/_3$ Sättigung partiell, ganz erst bei vollständiger Sättigung. Durch Kochen mit Säuren wird eine reduzierende Substanz abgespalten, die von Friedrich Müller und Seemann[2]) genauer untersucht worden ist. Sie ist identisch mit dem Glukosamin aus echtem Mucin, aber nach Steudel[3]) ebensowenig in freier Form wie dort. Aus 100 g Ovimucoid erhielt Seemann 29,4 g Glukosamin. Als weitere Spaltungsprodukte fand er Essigsäure und eine Diäthylsulfinofettsäure. Aus dem Ovimucoid vermochte Weydemann[4]) genau wie aus den echten Mucinen und dem Pseudomucin „tierisches Gummi“ im Sinne von Landwehr darzustellen.

### 5. Das Serummucoid.

Im Blutserum fand Zanetti[1]) ein Mucoid, das in Eigenschaften und Zusammensetzung dem Ovimucoid sehr nahe steht. Sein Vorkommen ist bei den Angaben über die Abspaltung von Zucker aus den Serumeiweißen zu berücksichtigen.

---

[1]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. 12. Nach Malys Jahresber. f. Tierchemie 27, 31 (1897). — [2]) J. Seemann, Dissertation, Marburg 1898; F. Müller und J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209; F. Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468 (1901). — [3]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 34, 353 (1901). — [4]) H. Weydemann, Dissertation, Marburg 1896.

### 6. Das Harnmucoid.

Ein Mucoid, welches ebenfalls mit dem Ovimucoid Ähnlichkeit hat, aber den echten Mucinen näher steht und durch Essigsäure fällbar ist, stellte K. A. H. Mörner[1]) aus dem menschlichen Harn dar. 260 Liter lieferten 4,3 g. Es ist teils gelöst, teils bildet es die sog. Nubecula. Bei manchen Tieren ist es durch ein Nucleoalbumin ersetzt, auch hat die Nucleinsäure aus den Leukocyten des Harns ja schleimartige Eigenschaften (vgl. S. 217). Stähelin[2]) beschreibt einen gelegentlich im Harn auftretenden Körper von etwas abweichenden Eigenschaften.

### 7. Mucoid aus Ascitesflüssigkeiten.

In einer Anzahl von Ascitesflüssigkeiten verschiedener Ätiologie haben Hammarsten[3]), Paijkull[4]), Umber[5]) und Stähelin[2]) ein Mucoid gefunden, welches den Flüssigkeiten ein opaleszierendes Aussehen und eine eigentümlich klebrige Beschaffenheit verlieh. Es ist in reinem Zustande durch Essigsäure fällbar, in der Ascitesflüssigkeit dagegen erst nach Ausfällung des Eiweiß und Entfernung der Salze durch Dialyse oder nach starkem Verdünnen. Bei der Fällung der koagulierbaren Eiweißkörper wird es mitgerissen, läßt sich nach Stähelin aber wieder in Lösung bringen. Umber verdünnte die Flüssigkeiten mit Wasser, fällte mit Essigsäure, und reinigte dann mit Alkohol und Äther. Der Körper wird von den Alkaloidreagentien, auch von Ferrocyankalium, ferner von Salpetersäure, Kupfersulfat, Eisenchlorid und Bleiacetat gefällt und gibt alle Farbenreaktionen des Eiweiß. Ammonsulfat fällt bei Halbsättigung vollständig. Durch kurzes Kochen mit Säuren entstehen nur sehr geringe Mengen reduzierender Substanz, so daß Umber und Stähelin Zweifel an der Mucinnatur des Körpers äußern. Da er indessen nach Umber frei von Phosphor und Eisen ist und nicht koaguliert, so ist er, wie Umber betont, einstweilen nur hier unterzubringen. — Doch kommen nach Stähelin auch phosphorhaltige Eiweißkörper in Exsudaten vor.

Über das Mucoid der Synovialflüssigkeit s. S. 201.

### 8. Mucoid der Eihüllen der Sepien.

Die Eier der Tintenfische sind von einer derben, elastischen Hülle umgeben, dem erhärteten Sekret der Nidamentaldrüsen. Wie v. Fürth[6])

---

[1]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Archiv f. Physiologie 6, 332 (1895). — [2]) Stähelin, Münchener medizin Wochenschrift 1902, S. 1412. — [3]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 202 (1891). — [4]) L. Paijkull, Malys Jahresbericht für Tierchemie 22, 558 (1892). — [5]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 48, Heft 5 u. 6 (1903); Münch. med. Wochenschr. II, S. 1169 (1902). — [6]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. 1, 252 (1901).

gefunden hat, besitzt die Substanz die Zusammensetzung der Mucoide. Durch Kochen mit Säuren entsteht aus ihr, mit einer Ausbeute von 36 bis 39 Proz., eine amidierte Hexose. Ebenso besteht die Eihülle von Loligo aus einem Glykoproteid.

Einen amidierten Zucker vom Typus des Glukosamins vermochte v. Fürth [1]) aus der Grundsubstanz des Gallertschwammes *Chondrosia reniformis* abzuspalten.

## C. Die Phosphoglykoproteide.

Es sind dies Körper, die mit den Mucinen und Mucoiden nur ihren Kohlehydratgehalt gemein haben und die außerdem Phosphor enthalten. Von den beiden Substanzen, die Hammarsten unter diesem Namen zusammenfaßt, ist das Ichthulin bei den Nucleoalbuminen besprochen worden (s. S. 199), hier soll das sog. Helicoproteid aufgeführt werden, das sonst nicht unterzubringen ist.

Hammarsten [2]) hat in der Eiweißdrüse der Weinbergschnecke *Helix pomatia* ein Proteid von folgender Zusammensetzung gefunden:

C 46,99, H 6,78, N 6,08, S 0,62, P 0,47, Fe.

Es weicht also von allen sonst bekannten Eiweißen erheblich ab. Es bildet eine weißlich opaleszierende Lösung, wird durch Kochen nicht koaguliert, aber durch Essigsäure in salzfreier Lösung gefällt. Salpetersäure und Salzsäure fällen und lösen im Überschuß. Ferner wird es durch Alaun, Kupfersulfat, Tannin und Jodquecksilberjodkalium gefällt, nicht aber durch Ferrocyanwasserstoffsäure und Quecksilberchlorid. Es gibt die Millonsche, Adamkiewiczsche und die Xanthoproteinreaktion. Durch Pepsinsalzsäure fällt ein Nuclein oder Pseudonuclein. Von Xanthinbasen ist nichts bekannt. Durch Kochen mit Salzsäure oder Kalilauge entstehen Albuminate, Albumosen und ein höheres Kohlehydrat, das Sinistrin. Das Sinistrin dreht links, gährt nicht, reduziert nicht und gibt keine Jodreaktion. Von Ptyalin wird es nicht angegriffen, durch Kochen mit Säuren aber in ein reduzierendes, rechtsdrehendes Kohlehydrat überführt. Dieses Verhalten macht es unmöglich, daß es sich einfach um ein Nucleoproteid handelt.

[1]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beiträge 1, 252 (1901). — [2]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. 36, 373 (1885).

# III. Die Albuminoide.

Unter dem Namen der Albuminoide faßt man eine Reihe von Eiweißkörpern zusammen, welche die Gerüstsubstanzen der Tiere bilden, also der histologischen Gruppe des Bindegewebes im weitesten Sinne angehören. Sie sind niemals Teile einer tierischen Zelle, sondern sie bilden die Grundsubstanz, in welche die Zellen eingelagert sind. In den Ernährungsflüssigkeiten der Tiere, Blut, Lymphe usw., kommen keine Albuminoide vor. (Über das Glutolin vgl. S. 293.)

Der Begriff ist also ein anatomischer und umfaßt denn auch die chemisch allerverschiedensten Körper. Der Leim ist neben der Heteroalbumose das einzige reine „Antieiweiß"; es fehlen ihm Tyrosin und Tryptophan, wogegen er sich durch einen besonders hohen Gehalt an Glykokoll, außerdem an Basen auszeichnet. Das Keratin ist von allen Eiweißen am reichsten an Cystin und damit an Schwefel, außerdem reich an Tyrosin; das Elastin nähert sich durch seine Basenarmut einigen Pflanzeneiweißen. Das Fibroin besteht zu mehr als 50 Proz. aus Alanin und Glykokoll. Das Amyloid muß wegen seines Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure vielleicht zu den Proteiden gezählt werden. Bei einer künftigen, chemischen Einteilung der Eiweißkörper werden also die Albuminoide an den verschiedensten Stellen im System ihren Platz finden, und nur als Notbehelf wird hier der Tradition gefolgt. Jedenfalls sind sie aber Eiweißkörper so gut wie die löslichen Eiweiße[1]), und es ist willkürlich, sie als nur „eiweißähnliche" Körper von den anderen zu trennen, wie dies noch Hofmeister[2]) tut. Sind doch die Unterschiede zwischen dem Glutin oder dem Keratin und den Albuminen durchaus nicht größer als zwischen diesen und dem Kasein oder Globin.

Chemisch sind die Albuminoide Eiweißkörper: sie zerfallen durch Säuren oder Fermente in die gleichen Albumosen, Peptone und Aminosäuren, sie werden durch Halogene substituiert, bilden Salze, haben etwa die gleiche prozentische Zusammensetzung und geben die gleichen Farbenreaktionen.

Immerhin bedingt die anatomische Zusammengehörigkeit eine Reihe chemischer Eigentümlichkeiten, die allen Albuminoiden gemeinsam

---

[1]) A. Kossel, Berichte d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901). — [2]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiologie I, 1, 759 (1902).

sind. Ihre Funktion besteht darin, daß sie dem Körper als Stütze und Decke dienen und dem lebenden Protoplasma der Organe Form und Zusammenhalt verleihen, und sie haben daher alle die physikalische Eigenschaft großer Festigkeit. Dabei kann es sich entweder um die durch Einlagerung von Mineralbestandteilen bedingte außerordentliche Härte der Knochen der Wirbeltiere oder der Schalen der Weichtiere oder anderer zum Schutze dienenden Bedeckungen vieler niederer Tiere handeln, für die meist Albuminoide die organische Grundsubstanz liefern. Oder es handelt sich um Körper von hoher Elastizität, wie bei den Sehnen und den aus elastischem Gewebe bestehenden Körperteilen; oder endlich es wird nur, wie bei dem gewöhnlichen Bindegewebe, ein gewisser Grad von zähem Zusammenhalten ohne eigentliche Festigkeit verlangt. Eine Eigenschaft müssen aber alle Gerüstsubstanzen haben, und das ist ihre vollständige Unlöslichkeit in allen tierischen Flüssigkeiten.

Alle Albuminoide sind in Wasser und Salzlösungen ganz unlöslich, meist aber auch in verdünnten Säuren oder Alkalien kaum löslich, sondern sie können nur durch Eingriffe in Lösung gebracht werden, die diese ihre Grundeigenschaft aufheben und von denen wir auch sonst wissen, daß alle Eiweißkörper durch sie zerstört und chemisch verändert werden. Da wir einen chemischen Körper nun nicht wohl anders als in Lösung vollständig untersuchen können, so gehört es zur Charakteristik der Albuminoide, daß sie im nativen Zustande, wie sie im Körper vorkommen, unzugänglich sind und immer erst, nachdem sie mannigfachen Veränderungen unterworfen wurden, zur Untersuchung kommen. Die Isolierung, die Feststellung der chemischen Individualität, der Eigenschaften und der Zusammensetzung der Albuminoide ist daher noch viel schwerer als bei den Zelleiweißen, die im Protoplasma doch im halbflüssigen, halb gelösten Zustande vorkommen. Die meisten Untersuchungen der Albuminoide liegen weit zurück oder gehören der jüngsten Zeit an. Die Eiweißchemie der mittleren Periode, die sich hauptsächlich mit der Löslichkeit der Eiweißkörper befaßte, ist an ihnen vorübergegangen.

Was nun die mehr physikalischen Eigenschaften der nativen Eiweiße anlangt, ihren kolloidalen Charakter und was damit zusammenhängt, so ist ein Vergleich mit den im festen Aggregatzustande befindlichen Albuminoiden nicht wohl möglich. Nur das leichtest lösliche unter den Albuminoiden, das Kollagen, macht hiervon eine Ausnahme; das aus ihm durch kurzes Kochen entstehende Glutin, der Leim, erstarrt beim Erkalten seiner Lösungen zu einer Gallerte, eine Eigenschaft, die seinen Umwandlungsprodukten nicht mehr zukommt und die daher wohl mit der Löslichkeit der genuinen Eiweiße, die ihnen bei der Denaturierung verloren geht, verglichen werden kann. Auch von dem Molekulargewicht kann bei festen Körpern nicht wohl die Rede sein.

Die Abgrenzung der Albuminoide gegen die übrigen Eiweiße

ist eine scharfe, höchstens könnte man von einigen Übergängen zu den Mucinen reden, etwa dem Chondromucoid; die Ähnlichkeit beruht indessen nicht auf der chemischen Übereinstimmung der betreffenden Körper, sondern darauf, daß sie im Organismus zu einer funktionellen Einheit zusammengefaßt sind. Schwieriger ist dagegen die Abgrenzung gegen eine Reihe nicht eiweißartiger Gerüstsubstanzen, die bei niederen Tieren vorkommen. Zwar daß das Chitin nicht zu den Eiweißen gehört, sondern im wesentlichen aus einem stickstoffhaltigen Kohlehydrat, einem Abkömmling des Glukosamins, besteht, ist durch die Untersuchungen von Ledderhose[1]) mit Sicherheit festgestellt. Dagegen bestehen bei dem Hyalin und seinen Verwandten Zweifel über seine Stellung, und bei niederen Tieren sind besonders von Krukenberg eine Anzahl Substanzen beschrieben worden, denen er eine Mittelstellung zwischen Eiweißen und Kohlehydraten einräumen will. Ob es sich hier um Gemenge von Albuminoiden mit Chitin handelt, oder um Abspaltung von Kohlehydraten aus Glykoproteiden, oder um wirkliche Übergänge, steht dahin. Das Amyloid, dem Hammarsten[2]) einen Platz unter den Glykoproteiden zuweist, gehört seinem ganzen Habitus, seiner Festigkeit und außerordentlichen Schwerlöslichkeit wegen eher zu den Albuminoiden.

Was die Einteilung der Albuminoide anlangt, so sind Glutin, Keratin, Elastin, Fibroin, Spongin, Konchiolin gut charakterisierte Stoffe. Sodann existieren eine Anzahl von Substanzen, die anatomisch als Gerüstsubstanzen zu den Bindegeweben gehören, die sich aber von dem eigentlichen Bindegewebe dadurch unterscheiden, daß sie kein Glutin liefern, und daß sie sehr resistent gegen die Verdauungsenzyme sind; aber auch mit Keratin und Elastin zeigen sie keine Ähnlichkeit. Sie sind insbesondere von Mörner in den lichtbrechenden Medien des Auges, von Hammarsten und seinen Schülern im Muskel und an anderen Orten gefunden und einstweilen als „Albumoide“ bezeichnet worden. Sie sind hier als besondere Abteilung unter diesem Namen zusammengefaßt. Auch das Siegfriedsche Retikulin gehört dorthin.

Dagegen mußte davon abgesehen werden, die zahlreichen von Krukenberg[3]) beschriebenen und benannten Körper, das Onuphin, Spirographin, Neossin usw., aufzunehmen. Die Individualität dieser Körper ist so fraglich und vor allem sind seine Beschreibungen so widersprechend und derartig mit theoretischen Spekulationen durchsetzt, daß es unmöglich ist, sie zu verwerten.

Endlich ist noch eine wesentliche Eigentümlichkeit der Albuminoide zu erwähnen, die ebenfalls durch ihren anatomischen Charakter bedingt

---

[1]) G. Ledderhose, Zeitschrift f. physiolog. Chemie 2, 213 (1878). — [2]) O. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chem., 4. Aufl. 1899, S. 47. — [3]) F. C. W. Krukenberg, Zusammengefaßt zum Teil in den „Grundzügen einer vergleichenden Physiologie der tierischen Gerüstsubstanzen“, Heidelberg 1885.

ist und die ihre Beschreibung erschwert, nämlich ihr Altern. Die Zellen werden durch ihren Stoffwechsel fortwährend neu ergänzt und altern nicht; die Zelleiweiße und die löslichen Eiweiße bleiben im Laufe des Lebens der Tiere dieselben. Wohl aber verändert sich im Alter die Zwischensubstanz in erheblicher Weise; sie nimmt an Masse zu und wird fester und härter. Besonders an dem eigentlichen Bindegewebe ist dies deutlich; während junges Bindegewebe überwiegend aus Zellen mit wenig und weicher Grundsubstanz besteht, bildet diese im Alter, etwa bei Narbengewebe, eine derbe, zähe, feste Masse, die mit der Grundsubstanz des jungen Gewebes physikalisch kaum mehr eine Ähnlichkeit hat. Auch bei den anderen Albuminoiden, besonders bei denen, welche die Gerüste oder Schalen der Wirbellosen bilden, spielen diese Altersunterschiede eine Rolle. Dasselbe Gewebe, das im jugendlichen Zustande weich und biegsam war, ist im Alter, zumal wenn noch Kalkeinlagerungen dazu kommen, steinhart. Wie weit dabei nun der betreffende Körper, aus dem das Gewebe besteht, sich auch chemisch ändert, ist meist unbekannt. Die prozentische Zusammensetzung zeigt keine deutlichen Abweichungen, aber die Löslichkeit nimmt mit dem Festerwerden naturgemäß immer mehr ab, so daß Kollagen und Elastin dem Keratin ähnlich werden, während ihre Spaltungsprodukte, ihre Reaktionen und ihre Zusammsetzung die früheren geblieben sind. Eine Menge von Widersprüchen der Autoren erklären sich durch diese Altersdifferenzen der Albuminoide.

Zum Schlusse ist die Beschreibung der Melanine, der aus dem Eiweiß hervorgehenden Farbstoffe, angefügt.

## I. Kollagen. Leim.

Die Fibrillen des gewöhnlichen Bindegewebes, die Grundsubstanz der Knochen und Knorpel, besteht aus „leimgebendem Gewebe“ oder Kollagen. Wenn man dies Kollagen mit kochendem Wasser behandelt, so geht es in Lösung, und diese in Wasser lösliche Substanz nennt man Glutin, Leim oder Gelatine. Die wichtigste Eigenschaft des Glutins ist, daß es beim Abkühlen seiner Lösungen auf Zimmertemperatur zu einer Gallerte erstarrt, die sich beim Erwärmen wieder auflöst, um beim Erkalten von neuem zu entstehen.

Das Kollagen ist naturgemäß wenig bekannt. Wie Kühne und Ewald[1]) gezeigt haben, ist das Kollagen des gewöhnlichen Bindegewebes in Pepsinsalzsäure sehr leicht löslich, in Trypsin dagegen in unverändertem Zustande unlöslich. Sie haben die Methode der künstlichen Verdauung daher zur Isolierung des Bindegewebes, zu seiner Befreiung von eigentlichem Eiweiß benutzt. Dagegen wird das Kollagen

[1]) A. Ewald u. W. Kühne, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins Heidelberg, Neue Folge I, S. 451 (1876); A. Ewald, Zeitschr. f. Biologie 26, 1 (1890).

in Trypsin ebenfalls leicht löslich, wenn es in Säuren gequollen und dann durch Erwärmen in Wasser auf 70° wieder geschrumpft ist. Wird dieses Schrumpfen verhindert, so sind die Fibrillen auch unverdaulich. Ebenso werden sie trotz vorhergegangenen Kochens durch Chromsäure bei Belichtung nicht nur für Trypsin, sondern auch für Pepsin unverdaulich. In den Sehnen und verwandten Geweben, z. B. dem *Ligamentum nuchae* kommt Kollagen mit Elastin und Mucin zusammen vor, auch hier in Fibrillen angeordnet. Das Verhalten dieser Kollagenfibrillen zu den Verdauungsenzymen ist von Ewald[1]) eingehend untersucht worden; es ist dasselbe wie bei den Fibrillen des gewöhnlichen Bindegewebes; doch ergaben sich nicht unbedeutende Differenzen in dem Grade der Verdaulichkeit zwischen den verschiedenen Tierspezies. Über besondere Kollagene s. unten.

Aus dem Kollagen entsteht der Leim verschieden leicht, am schnellsten durch Kochen mit Säuren; aber auch anhaltendes Kochen mit Wasser bringt das Kollagen in Lösung. Die Zeit, die hierfür erforderlich ist, wechselt bei den einzelnen Glutinen sehr; so fand Mörner[2]) das Kollagen der Fischschuppen viel leichter löslich als das aus gewöhnlichem Bindegewebe, Knorpel oder Knochen; Sadikoff[3]) konnte den Leim aus Trachealknorpel vom Rind oder dem Nasenknorpel des Schweins durch bloßes Erwärmen auf dem Wasserbade erhalten, während der Ohrknorpel vom Schwein Erhitzen auf 110° erforderte. Worin die Umwandlung des leimgebenden Gewebes in Leim ihrem Wesen nach besteht, ist unbekannt. Hofmeister[4]) hat sie als hydrolytische Spaltung aufgefaßt.

Das Glutin oder der Leim ist im trockenen Zustande ein farbloses, amorphes Pulver. In der Regel aber kommt er in glasigen, noch wasserhaltigen Stücken vor, der bekannten käuflichen Gelatine. Wegen seiner leichten Zugänglichkeit ist er oft untersucht und analysiert worden, ohne daß über seine Eigenschaften eine vollständige Einigung erzielt wäre. Das ist auch nicht zu erwarten. Denn die leimgebenden Fibrillen sind stets im Gemenge mit anderen Gewebebestandteilen, aus denen Eiweißkörper u. a. in Lösung gehen, wenn man sie kocht. Diese fremden Körper müssen daher entfernt werden, ehe man das Kollagen in Lösung bringt. van Name[5]), Mörner[6]), Sadikoff[7]) u. a. haben das durch Behandlung mit verdünnten Alkalien oder mit Trypsin, das ja das Kollagen nicht angreift, versucht, ohne völlig erfolgreich zu sein. Denn

---

[1]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biologie **26**, 1 (1890). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 125 (1897). — [3]) W. S. Sadikoff, ibid. **39**, 411 (1903). — [4]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 299 (1878). — [5]) W. G. van Name, Journ. of experiment. Med. **2**, 117 (nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 34 (1897). — [6]) C. T. Mörner, Glutin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1898); Fischschuppen, ibid. **24**, 125 (1897); Hornhaut, ibid. **18**, 213 (1893); Trachealknorpel, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889). — [7]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396 u. 411 (1903).

durch stärkere Eingriffe ist man stets in Gefahr, das Kollagen, bzw. das Glutin zu verändern. Dazu kommt, daß das Glutin ja durch Kochen aus dem Kollagen entsteht, anderseits aber durch Kochen, zumal bei nicht genau neutraler Reaktion, denaturiert und weiter gespalten wird. Unterschiede in der Vorbehandlung, in der Dauer und Intensität des Kochens, in der Reaktion müssen also notwendig zu Unterschieden in den erhaltenen Präparaten führen. Die vor kurzem veröffentlichten Versuche von Sadikoff[1]) haben wieder gelehrt, daß es heute unmöglich ist, Glutine von wirklicher Reinheit und von konstanten Eigenschaften darzustellen. Die Untersuchung der Spaltungsprodukte, des chemischen Aufbaues des Leims, wird durch diese kleinen Differenzen kaum beeinträchtigt, aber in den Analysenzahlen und den Reaktionen machen sie sich deutlich bemerkbar.

Es seien daher hier nur einige Analysen von Leim verschiedener Herkunft mitgeteilt:

| | C | H | N | S | O | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Käufliche Gelatine . . | 49,38 | 6,8 | 17,97 | 0,7 | 25,13 | Chittenden[2]) |
| „ „ . . | 49,09 | 6,76 | 17,68 | — | — | Faust[3]) |
| „ „ . . | 51,45 | 7,08 | 18,18 | 0,46 | — | Sadikoff[1]) |
| Glutin aus Sehnen . . . | 50,11 | 6,56 | 17,81 | 0,256 | 25,24 | van Name[4]) |
| „ „ „ . . . | 50,9 | 7,18 | 18,32 | — | — | Scherer[5]) |
| „ „ „ . . . | 50,9 | 6,8 | 18,59 | 0,53 | — | Sadikoff[1]) |
| Fischleim (Glutin aus Hausenblase) . . . . | 49,9 | 6,73 | 17,95 | — | — | v. Goudœver[6]) |
| | 50,0 | 6,9 | 18,79 | — | — | Scherer[5]) |
| | 48,69 | 6,76 | 17,68 | — | — | Faust[3]) |
| Knorpel der Nase vom Schwein . . . . . | 50,33 | 6,93 | 17,77 | 0,59 | — | Sadikoff[1]) |

Der Kohlenstoffgehalt ist also relativ niedrig, der Stickstoffgehalt hoch. Auf dem niedrigen Kohlenstoffgehalte beruht auch die niedrige Verbrennungswärme, die Berthelot und Stohmann[7]) um etwa 500 bis 700 cal. kleiner fanden als die der meisten anderen Eiweißkörper.

Wichtiger sind die Spaltungsprodukte des Leims. Seit Braconnot[8]) ist bekannt und oft festgestellt worden, daß der Leim reich an

[1]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396 u. 411 (1903). — [2]) R. H. Chittenden and F. P. Solley, Journ. of Physiol. **12**, 23 (1891). — [3]) E. S. Faust, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **41**, 309 (1898). — [4]) W. G. van Name, Journ. f. experiment. Medizin **2**, 117 (nach Malys Jahresber. **27**, 34 (1897). — [5]) J. Scherer, Liebigs Ann. **40**, 1 (1841). — [6]) S. C. v. Goudoever, ibid. **45**, 62 (1843). — [7]) F. Stohmann und H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] **44**, 336 (1891). — [8]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Phys. **13**, 113 (1820).

Glykokoll ist, das daher seinen Namen „Leimsüß“ führt. E. Fischer[1]) fand 16,5 Proz. Außerdem ist er reich an Glutaminsäure, Pyrrolidin- und Oxypyrrolidinkarbonsäure, sowie an Arginin und Lysin[2]). Dagegen ist er arm an Ammoniak und Histidin und von den drei aromatischen Verbindungen fehlen ihm Tyrosin und Tryptophan. Der Gehalt an Phenylalanin ist dafür zweifellos sehr viel höher, als ihn E. Fischer gefunden hat[3])[4])[5]). Das Fehlen der Millonschen Reaktion beim Leim ist schon den älteren Beobachtern aufgefallen; später vermißten Maly[4]) und Neneki[5]) die Derivate des Tyrosins und des Indols; daß sie trotzdem aromatische Verbindungen fanden, ist einer der ersten Beweise für das Vorkommen des Phenylalanins im Eiweiß gewesen.

Der Leim verhält sich also ganz wie die Heteroalbumose, er gehört ausschließlich der Antigruppe des Eiweiß an. Vgl. S. 66 und S. 154. Damit stimmt vollständig überein, was von der Verdauung des Leims bekannt ist. Trypsin bildet nach Neneki[5]), Tatarinoff[6]), Kühne[7]) und Reich-Herzberge[8]) keine oder nur wenig kristallinische Spaltungsprodukte. Dafür entstehen nicht nur Antipeptone, die Krüger[9]) beschrieben hat, und aus denen Siegfried (S. 103) zuerst das Kyrin isolieren konnte, sondern nach Chittenden und Solley[10]) und Klug[11]) auch Albumosen, die ja sonst rasch zerstört werden. Ebenso verläuft die Pepsinverdauung nach Scheermesser[12]) langsam und liefert erst sehr spät Peptone; vielmehr bildet sich reichlich „Antialbumid“[10])[11]). Auch bei der Kombination von Trypsinverdauung und Fäulnis fand Neneki[13]) nur wenig Leucin und Glykokoll, der Hauptmasse nach biuretgebende Produkte. Selbst viertägiges Erhitzen unter Druck verwandelt nach Nasse[14]) und Framm[15]) den Leim zum größten Teil nur in Albumosen.

Damit ist der Leim einer der wenigen chemisch gut charakterisierten Eiweißkörper.

Die Abspaltung eines reduzierenden Körpers aus dem Leim ist

---

[1]) E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902). — [2]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); W. Hausmann, ibid. **27**, 95 (1899). — [3]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **1**, 347 (1901); V. Ducceschi, ibid. **1**, 339 (1901). — [4]) R. Maly, Monatshefte f. Chemie **10**, 26 (1889). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874); L. Selitrenny, Monatshefte für Chemie **10**, 908 (1889). — [6]) P. Tatarinoff, Zentralbl. f. die medizin. Wissenschaften 1877, S. 275. — [7]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger Naturhist.-med. Verein, N. F. I, S. 194 (1876). — [8]) F. Reich-Herzberge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 119 (1901). — [9]) T. R. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903). — [10]) R. H. Chittenden and F. P. Solley, Journ. of Physiology **12**, 23 (1891). — [11]) F. Klug, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 100 (1891). — [12]) W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 363 (1903); philosophische Dissertation, Leipzig 1903. — [13]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874). — [14]) O. Nasse u. A. Krüger, Naturf. Gesellsch. zu Rostock, Rostocker Ztg. 1889, Nr. 105 (Separatabdr.) — [15]) F. Framm, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 144 (1897).

nur von Sadikoff[1]) beim Knorpelleim gesehen worden und beruht hier vermutlich auf Resten von Chondromucoid oder Chondroitinschwefelsäure. Von schwefelhaltigen Spaltungsprodukten ist bisher nur von Horbaczewski[2]) Schwefelwasserstoff beobachtet.

Nach Sadikoff[1]) gibt beim Leim die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl niedrigere Werte als die nach Dumas. Behandelt man den Leim aber mit Salzsäure, so sinkt sein Stickstoffgehalt, und dieser Unterschied verschwindet. Ob es sich um eine Spaltung durch Salzsäure oder um die Entfernung einer Verunreinigung handelt, steht dahin.

Was die Reaktionen anlangt, so gibt Glutin eine violette Biuretreaktion. Die Millonsche und Xanthoproteinreaktion sollten den Spaltungsprodukten nach fehlen. Tatsächlich beobachtet man nach van Name[3]) und Mörner[4]) meist eine angedeutete Rosafärbung beim Kochen mit dem Millonschen Reagens, nach Klug[5]) und Hofmeister[6]) eine schwache Gelbfärbung durch Salpetersäure. Beides muß nach dem oben Gesagten auf Beimengungen anderer Eiweißkörper bezogen werden. — Die Schwefelbleireaktion wird von käuflicher Gelatine gegeben, für besonders gereinigte wird es von Mörner[7]) bestritten. Die Adamkiewiczsche Reaktion fehlt natürlich, die Molischsche wurde von Klug[5]) und Hofmeister[6]) beobachtet.

Die Fällungsreaktionen sind von Klug[5]), Mörner[7]) u. a. für das ungespaltene Glutin, von Klug[5]) und Hofmeister[6]) für die Glutosen beschrieben worden. Danach wird das Glutin von Salpetersäure und anderen Mineralsäuren nicht gefällt, auch nicht durch einfaches Ansäuern mit Essigsäure oder verdünnter Salzsäure. Ebenso fällen die meisten Schwermetallsalze, neutrales Bleiacetat, Silbernitrat, Kupfersulfat, Eisenchlorid, Alaun, nicht. Dagegen fällen Platinchlorid, Goldchlorid und Zinnchlorür; die Niederschläge sind in der Siedehitze löslich und kehren beim Erkalten wieder. Auch Quecksilbernitrat und basisches Bleiacetat fällen, ebenso Quecksilberchlorid, letzteres aber nur bei Gegenwart von Salzsäure oder von neutralen Salzen. — Die Alkaloidreagentien fällen im allgemeinen alle; der Niederschlag mit Phosphorwolframsäure ist auch in der Wärme beständig, die mit Pikrinsäure, Gerbsäure, Chromsäure, Jodquecksilberjodkalium und Salzsäure sind in der Wärme löslich, um beim Erkalten wiederzukommen. Auch Brom- und Chlorwasser und Jodkalium fällen. Mit Gerbsäure gibt aschefreies Glutin ebensowenig einen Niederschlag wie salzfreie Eiweißlösungen;

[1]) W. S. Sadikoff, Zeitschrift f. physiolog. Chemie 39, 411 (1903). — [2]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 80, math.-naturw. Kl. II, Juni (1879). — [3]) W. G. van Name, Journ. of experiment. Med. 2, 117 (nach Malys Jahresber. f. Tierchemie 27, 34) (1897). — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 471 (1899). — [5]) F. Klug, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 48, 100 (1891). — [6]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 299 (1878). — [7]) C. T. Mörner, ibid. 28, 471 (1899); [außerdem ibid. 18, 213 (1893) und Skandinav. Archiv f. Physiologie 1, 210 (1889)].

es ist vielmehr ein Zusatz von Salz erforderlich[1][2]). Dasselbe gilt von der Fällung mit Alkohol. — Bis vor kurzem galt es als charakteristisch für Leimlösungen im Gegensatz zu allen Eiweißen, daß sie mit Ferrocyankalium und Essigsäure keine Fällung geben[3]). Mörner[1]) hat indessen gezeigt, daß man in der Kälte — unter 30° C — und mit stark verdünnten Lösungen doch einen Niederschlag erzielen kann, der sich aber in einem Überschuß von Glutin sowohl wie von den Reagentien wieder löst, und deren Auftreten auch durch die gleichzeitige Gegenwart von Salzen, organischen Säuren oder Basen oder Harnstoff verhindert wird. Die Glutosen geben die Fällung unter keinen Umständen. Das Verhalten zu Salzen ist wenig untersucht; durch schwefelsaures Ammoniak wird Glutin vor der Sättigung gefällt, nach Mörner außerdem durch schwefelsaures Natron.

Wie alle Eiweißkörper vermögen das Glutin und die Glutosen mit Säuren und mit Basen Salze zu bilden; diejenigen der Glutosen und Glutinpeptone mit Salzsäure sind von Paal[4]) untersucht worden. Das Glutin hat aber überwiegend Säurecharakter, nach Hofmeister[5]), Tatarinoff[6]) und Nasse[7]) reagiert es in reinem Zustande sauer und zerlegt kohlensaure Salze. Die Platin- und Kupfersalze der Glutosen sind von Hofmeister[5]) analysiert worden, ohne daß er zu konstanten Werten gelangt ist; die Barytsalze untersuchte Nasse[7]): er fand, daß der Barytgehalt, also die Basen-Äquivalenz, des Glutins bei der Peptonisierung zunimmt.

Von Halogenderivaten des Leims ist nichts bekannt. Maly[8]) hat Leim mit Permanganat und Kalilauge oxydiert (S. 124).

Der Leim ist in kaltem Wasser unlöslich, quillt aber darin auf; ebenso ist er im allgemeinen in Salzlösungen, Säuren und Alkalien unlöslich, kann aber relativ leicht in eine lösliche Modifikation überführt werden[9]), die sich auch sonst etwas von dem ursprünglichen Leim unterscheidet (s. S. 289). In heißem Wasser ist der Leim äußerst leicht löslich; eine derartige Lösung erstarrt beim Abkühlen zu einer Gallerte, die je nach der Konzentration die derbe Konsistenz des Tischlerleims besitzt oder dünn und zitternd ist. Die Erstarrungstemperatur und der Schmelzpunkt von Gelatinelösungen ist in letzter Zeit von Pauli[10]) genauer untersucht worden. Reine Gelatine erstarrt danach, je nach

---

[1]) C. T. Mörner, Zeitschrift f. physiol. Chemie **28**, 471 (1899); [außerdem ibid. **18**, 213 (1893) und Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889)]. — [2]) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chemie **7**, 460 (1883). — [3]) J. Müller. Liebigs Ann. **21**, 277 (1837). — [4]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892). — [5]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 299 (1878). — [6]) P. Tatarinoff, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877, S. 275. — [7]) O. Nasse, Naturf. Gesellschaft zu Rostock, Rostocker Ztg. 1889, Nr. 105. — [8]) R. Maly, Monatshefte f. Chem. **10**, 26 (1889). — [9]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 411 (1903). — [10]) W. Pauli und P. Rona, Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902). Daselbst sind die früheren Arbeiten Paulis zitiert, auch die sonstige Literatur gegeben.

der Konzentration, bei 18 bis 25°, beim Erwärmen schmilzt sie bei 26 bis 29°. Der Schmelz- und Erstarrungspunkt wird aber durch Salze und durch organische Kristalloide beeinflußt. Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Glyzerin und Zucker erhöhen den Erstarrungspunkt, Chloride, Chlorate, Nitrate, Bromide, Jodide, Alkohol und Harnstoff setzen ihn herab. Wie Mörner[1]) gezeigt hat, sind die Salze für das Erstarren der Gelatine nicht erforderlich, salzfreier Leim gelatiniert. Durch stärkere Salzkonzentrationen wird die Gelatine gefällt und die Gelatinierung so verhindert[1]). Auch diese Salzwirkung haben Pauli und Rona studiert.

Diese Fähigkeit zu gelatinieren kommt nur dem unveränderten Leim zu, nicht aber seinen Umwandlungsprodukten, den Gelatosen oder Glutosen, oder dem Glutinpepton. Wenn eine Leimlösung daher mit irgend welchen Mitteln behandelt wird, durch die Eiweißkörper in Albumosen gespalten werden, so verliert sie die Fähigkeit, zu erstarren. Dies geschieht durch Kochen mit Wasser mit oder ohne erhöhten Druck — allerdings ist gewöhnlich keine neutrale Reaktion vorhanden gewesen, so daß es sich zum Teil um Wirkung verdünnter Säuren oder Alkalien handelt — ferner durch Kochen mit Säuren oder Alkalien, durch die Pepsin- und die Trypsinverdauung und die Fäulnis. Durch diese Prozesse wird der Leim erst in Gelatosen, dann in weitere Spaltungsprodukte zerlegt[2]). Aber noch bevor es zu dieser Spaltung kommt, tritt ein Stadium ein, in dem Leimlösungen sonst unverändert sind, aber nicht mehr gelatinieren, ein Zustand, den man der Denaturierung des Eiweiß ohne weitergehende Spaltung vergleichen kann. Bei Körpertemperatur gehaltene Leimlösungen verlieren ihre Gelatinierfähigkeit in der Regel ziemlich rasch, oft in ein bis zwei Tagen[1]) [3]).

Bei subkutaner, noch mehr bei intravenöser Injektion kommen dem Leim gewisse Giftwirkungen, sowie Wirkungen auf die Blutgerinnung zu. Ob sie auf Verunreinigungen beruhen oder durch den Leim selbst hervorgerufen werden, steht noch nicht fest[4]).

## Besondere Arten des Kollagens.

Das bisher geschilderte Glutin ist das aus Bindegewebe oder Sehnen gewonnene. Genau so verhält sich das Kollagen in Hornhaut und Sclera, das Morochowetz[5]) entdeckt und Mörner[6]) genauer untersucht hat, und das aus den Fischschuppen, das zuerst von Weiske[7]), dann insbesondere von Mörner[8]) studiert worden ist.

[1]) C. T. Mörner, Zeitschrift f. physiolog. Chemie 28, 471 (1899). — [2]) F. Hofmeister, ibid. 2, 299 (1878). — [3]) A. Dastre et N. Floresco, Arch. de Physiol. normale et path. 27, 701 (1895). — [4]) Vgl. verschiedene Ref. im Zentralbl. f. d. Grenzgebiete von Medizin u. Chirurgie 1902 bis 1904; H. Kaposi, Heidelberger Habilitationsschrift 1904. — [5]) L. Morochowetz, Verhandl. des naturh.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. I, S. 480 (1876). — [6]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. phys. Chem. 18, 213 (1893). — [7]) H. Weiske, ibid. 7, 466 (1883). — [8]) C. T. Mörner, ibid. 24, 125 (1897).

Die Hornhauttrockensubstanz besteht nach Mörner zu 80 Proz., die der Sclera zu 87 Proz. aus Kollagen. Der Rest kommt größtenteils auf Mucoid. Die Linse und die übrigen Teile des Auges enthalten kein Kollagen.

Die Fischschuppen bestehen nach Mörner zu $^1/_5$ aus dem Ichthylepidin (s. u. S. 303), zu $^4/_5$ aus Kollagen, das sich durch die Leichtigkeit auszeichnet, mit der es zu Glutin wird.

### Kollagen des Knorpels.

Während man früher annahm, daß die Grundsubstanz des Knorpels aus einem besonderen einheitlichen Körper bestehe, den man Chondrigen nannte und aus dem beim Kochen Chondrin oder Knorpelleim werden sollte[1]), zeigte Morochowetz[2]), daß das Chondrin ein Gemenge von Kollagen mit Mucin ist. Dies ist in der Folgezeit von Krukenberg[3]) u. a. bestätigt worden. Mörner[4]) hat dann die chemische Zusammensetzung des Knorpels aufgeklärt und die einzelnen Körper, aus denen er besteht, genau beschrieben. Danach enthält der Knorpel vier Körper:

1. das Chondromucoid und sein Spaltungsprodukt,
2. die Chondroitinschwefelsäure, die indessen in geringer Menge auch frei im Knorpel vorkommt;
3. das Kollagen;
4. ein Albumoid, das sich indessen nur in alten, nicht in jugendlichen Knorpeln vorfindet.

Das Balkennetz der älteren Knorpel besteht aus Albumoid und Kollagen, die davon umschlossenen, durch anderes Verhalten gegen Farbstoffe sich abhebenden Chondrinballen aus Kollagen und Mucoid. Durch verdünnte Säuren bei 40° wird aus dem Knorpel ein Gemenge von Glutin mit Chondroitinschwefelsäure, durch Kochen im Papinschen Topf ein solches von Glutin, Mucoid und der Säure erhalten. Dessen Reaktionen stimmen mit denen des früheren Chondrins oder Knorpelleims überein, vor allem wird es zum Unterschiede von gewöhnlichem Glutin nicht durch Tannin gefällt, weil die Chondroitinschwefelsäure die Eigenschaft besitzt, die Fällung zu verhindern. Über das Mucoid s. S. 275, das Albumoid S. 302. Das Glutin des Knorpels ist außer von Mörner noch von Lönnberg[5]), der Fischknorpel untersuchte, und von Sadikoff[6]) beschrieben. Es erfordert zu seiner Darstellung inten-

---

[1]) Joh. Müller, Liebigs Annalen 21, 277 (1837); F. Verdeil, ibid. 58, 317 (1846); L. Valenciennes, Compt. rend. 19, 1142 (1844). — [2]) L. Morochowetz, Verhandlungen des Heidelberger naturhist.-medizin. Vereins, N. F. I, S. 480 (1876). — [3]) F. C. W. Krukenberg, Sitzungsber. der Würzburger physiolog.-medizin. Gesellschaft 1883 (Separatabdruck). — [4]) C. T. Mörner, Chemische Studien über den Trachealknorpel, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1, 210 (1889). — [5]) J. Lönnberg, Malys Jahresber. 19, 325 (1889). — [6]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 411 (1903).

sives Kochen. Die Abspaltung eines reduzierenden Körpers und die schwach angedeutete Pentosenreaktion, die Sadikoff sah, sind wohl durch Verunreinigungen hervorgerufen.

### Das Kollagen des Knochens. Das Ossein.

Die Grundsubstanz des Knochens besteht größtenteils aus Kollagen und Kalksalzen, die in dieses eingelagert sind. Außerdem enthält er ein Albumoid [1]) (S. 303) und ein Mucoid [2]), das dem Chondromucoid ähnelt (S. 274). Keratin oder andere Eiweiße kommen darin nicht vor [3]). Der Knochenleim ist von Weiske [4]) untersucht worden, er hat die gewöhnlichen Eigenschaften des Glutins, seine Bildung aus dem Kollagen scheint schwer zu sein. Das Ossein, d. h. entkalkter Knochen, wird von Pepsin so leicht gelöst wie anderes Glutin.

### Kollagen bei Avertebraten. Seidenleim.

Hoppe-Seyler [5]) hat leimgebendes Gewebe außer bei Wirbeltieren auch bei Kephalopoden, Octopus und Sepiola, gefunden. Über den Seidenleim s. S. 297.

### Das Glutolin.

Unter diesem Namen hat Faust [6]) einen Eiweißkörper des Blutserums beschrieben, den er wegen seines niedrigen Schwefelgehalts und der schwachen Millonschen Reaktion für die Muttersubstanz des Leims erklärt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich um ein Umwandlungsprodukt eines der Serumeiweiße handelt.

## II. Das Keratin.

Das Keratin bildet die Hornsubstanzen des menschlichen und tierischen Körpers, also die verhornten oberen Schichten der Epidermis, die Haare, Federn, Nägel, Hufe, Hörner usw. Außerdem bildet es als Neurokeratin einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven.

Das Keratin ist von allen Albuminoiden wohl das unlöslichste. Es ist in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien ganz unlöslich, aber nach Smith [7]) löst selbst Kalilauge von 10 Proz. nur in der Hitze; in der Kälte ist eine Lauge von 20 Proz. zur Lösung erforderlich, und dann ist das Keratin natürlich zersetzt. Auch die Verdauungsfermente

---

[1]) P. B. Hawk and W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **7**, 340 (1902). — [2]) L. Morochowetz, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F. I, S. 480 (1876); C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 311 (1897); P. B. Hawk and W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **5**, 387 (1901). — [3]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883). — [4]) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 460 (1883). — [5]) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, S. 586 (1871). — [6]) E. S. Faust, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **41**, 309 (1898). — [7]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883).

vermögen Keratin nur sehr schwer aufzulösen. — Eine genaue Kenntnis des Keratins als solchen ist daher unmöglich; anderseits gewährt seine Unlöslichkeit in Säuren, Alkalien, Pepsin und Trypsin eine gewisse Garantie der Reinheit, da sie alle anderen Eiweißkörper wegzulösen gestattet [1]). Trotzdem gehen die Analysen von Kühne und Chittenden [1]), Lindwall [2]), van Laer [3]), Horbaczewski [4]), Bibra [5]), Suter [6]) und Mohr [7]) stark auseinander und stimmen nur in dem hohen Schwefelgehalt überein. Die Schwefelanalysen sind schon S. 81 mitgeteilt.

Die Spaltungsprodukte s. S. 45, Nr. 25 bis 27. Charakteristisch für die Keratine ist ihr hoher Gehalt an Tyrosin und vor allem an Cystin, das von Mörner [8]) aus Keratin denn auch zuerst rein dargestellt wurde; aus Menschenhaaren erhielt er 14 Proz. [9]). Auch die anderen schwefelhaltigen Spaltungsprodukte sind besonders immer im Keratin gefunden worden (s. S. 78). Bei jeder Keratinspaltung wurde die Entwickelung von Schwefelwasserstoff, oft auch von Methylmerkaptan beobachtet [10]). Auch Ammoniak wurde meist reichlich gefunden [11]). Von den Basen ist Arginin beobachtet, nach den anderen wurde nicht gesucht. Ein Kohlehydrat fanden weder Kühne und Ewald [12]) noch Neumeister [13]). Durch Kochen mit Alkali oder durch Einwirkung überhitzten Wassers entstehen nach Lindwall [2]) und Bauer [10]) Albuminate, Albumosen und Peptone.

Von den Reaktionen des Eiweiß gibt das Keratin, wie nach den Spaltungsprodukten zu erwarten, die Millonsche, die Xanthoprotein- und die Schwefelbleireaktion sehr intensiv. Der Nachweis des Keratins gründet sich darauf, daß diese Reaktionen sehr stark ausfallen, und daß die Substanz in Säuren und Alkalien unlöslich und gegen Pepsin und Trypsin resistent ist. Doch wird nach Kühne [14]) und Neumeister [13]) sehr fein verteiltes, daher besonders jugendliches Keratin vom Pepsin verdaut. Außer den typischen Hornsubstanzen der Säugetiere und Vögel bestehen aus Keratin: die Eierschalen der Vögel [2]), des Ameisenigels (*Echidna aculeata*) [13]), der Krokodile [13]) und Schnecken [15]), die Cocons

---

[1]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **26**, 291 (1890). — [2]) V. Lindwall, Hammarstens Ref. nach dem schwedischen Original in Malys Jahresber. für Tierchemie **11**, 38 (1881). — [3]) J. F. J. van Laer, Liebigs Ann. **45**, 147 (1843). — [4]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **80**, math.-nat. Kl. II (1879) (Separatabdr.). — [5]) v. Bibra, Liebigs Annalen **96**, 289 (1855). — [6]) F. Suter, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **20**, 564 (1895). — [7]) P. Mohr, ibid. **20**, 400 (1894). — [8]) K. A. H. Mörner, ibid. **28**, 595 (1899). — [9]) Derselbe, ibid. **34**, 207 (1901). — [10]) R. Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 343 (1902). — [11]) J. Horbaczewski, Wiener Akad. **80**, math.-nat. Kl. II (1879). — [12]) A. Ewald und W. Kühne, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins Heidelberg, N. F. I, S. 457 (1876). — [13]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biolog. **31**, 413 (1895). — [14]) W. Kühne, Untersuchungen an dem Heidelberger physiolog. Institut I, S. 219 (1877). — [15]) W. Engel, Zeitschr. f. Biologie **27**, 374 (1890); **28**, 345 (1891).

der Blutegel [1]) und wohl noch manche Körper bei Wirbellosen (vgl. die Zusammenstellung bei Neumeister [2]) [1]).

Etwas abweichend verhält sich das von Kühne und Ewald [3]) entdeckte, dann von Kühne und Chittenden [4]) genauer untersuchte Neurokeratin, das trotz seiner Anordnung in äußerst dünner Schicht noch resistenter, selbst gegen recht starke Alkalien, ist als das Keratin der Epidermis. Die Analysen ergaben einen auffallend hohen Kohlenstoff-, einen etwas niedrigeren Schwefelgehalt als in dem andern Keratin. Bei der Spaltung entsteht Leucin und Tyrosin. Das Neurokeratin bildet einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven der Wirbeltiere und kommt daher in Gehirn, Rückenmark, Retina und in peripheren Nerven reichlich vor; im Zentralnervensystem macht es etwa 15 bis 20 Proz. der von den Myelinsubstanzen befreiten Trockensubstanz aus, nach Chevalier [5]) im *N. ischiadicus* 0,3 Proz. des frischen Nerven. Im Bauchstrang des Hummers findet sich nach Kühne und Chittenden kein Neurokeratin, dafür Chitin.

Zu den Keratinen gehört nach Drechsel [6]) auch das Gorgonin, die Grundsubstanz des Achsenskeletts der Koralle *Gorgonia Cavolinii*. Es liefert nach ihm und Henze [7]) kein Glykokoll, dagegen Histidin, Lysin, Arginin, Leucin, Ammoniak, Schwefelwasserstoff und recht viel Tyrosin. Es enthält vor allem Jod, gehört daher zu den natürlich vorkommenden Jodeiweißen (vgl. S. 120). Von dem Spongin, mit dem es sonst große Ähnlichkeit hat, unterscheidet es sich durch seinen Gehalt an Tyrosin. Näheres über verwandte Körper ist beim Spongin mitgeteilt. Mendel [8]) fand ein Jodkeratin auch in anderen Korallen. — Ebenso ist die Gerüstsubstanz der tropischen Hornschwämme, die Hundeshagen [9]) als Jodospongin beschrieben hat, ihrem Tyrosingehalt nach wohl ein Keratin.

## III. Elastin.

Das Elastin bildet, in Fasern angeordnet, das elastische Gewebe, sei es zu einem dicken, derben Strang vereinigt, wie in dem oft untersuchten *Ligamentum nuchae* des Ochsen, sei es zu flächenhaften Gebilden ausgebreitet, wie in den Fascien und der Wand der Aorta, sei es endlich in einzelnen Fibrillen in anderes Bindegewebe eingefügt, wie in den Sehnen und dem gewöhnlichen Bindegewebe.

---

[1]) B. Sukatschoff, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie **56**, 377 (1899). — [2]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biolog. **31**, 413 (1895). — [3]) A. Ewald und W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F. 1, S. 457 (1877). — [4]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biolog. **26**, 291 (1890). — [5]) Josephine Chevalier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 97 (1885). — [6]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biolog. **33**, 85 (II bis IV) (1896). — [7]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 60 (1903). — [8]) L. B. Mendel, Americ. Journ. of Physiol. **4**, 243 (1900). — [9]) F. Hundeshagen, Zeitschr. f. angew. Chem. 1895, S. 473 (nach dem Chem. Zentralbl. 1895, II, S. 570).

Das Elastin ist nicht viel leichter löslich als das Keratin; in der Kälte wird es von 5 proz. Säure nicht, von 1 proz. Kalilauge selbst in der Hitze kaum angegriffen. Dagegen wird es von Pepsin-Salzsäure wie von Trypsin verdaut und, wenn auch langsam, in Albumosen zerlegt. Die Reindarstellung besteht wie bei dem Keratin darin, daß die anderen Körper durch wechselnde Behandlung mit Säuren und Alkalien entfernt werden und das Elastin zurückbleibt.

Chittenden und Hart[1]) fanden die prozentische Zusammensetzung des Elastins aus dem Nackenband des Ochsen:

C 54,08, H 7,2, N 16,85, S 0,3 Proz.

Die Analysen von Horbaczewski[2]) und Zoja[3]) für dasselbe, die von Schwarz[4]) und Bergh[5]) für das der Aorta stimmen gut damit überein, sie ergeben alle den hohen Kohlenstoff- und niedrigen Schwefelgehalt.

Unter den Spaltungsprodukten ist von jeher viel Leucin gefunden worden. Dagegen enthält es anscheinend von allen Eiweißen am wenigsten Tyrosin und Arginin. Die Indolderivate wurden bei der bakteriellen Zersetzung von Wälchli[6]) und Zoja[3]) ganz vermißt. Engel[7]) beobachtete nach der Lösung in Natronlauge alle Farbenreaktionen mit Ausnahme der Schwefelbleireaktion. Durch Pepsin und Trypsin entstehen nach Horbaczewski[2]) und Chittenden und Hart[1]) Albumosen, ebenso durch überhitzten Wasserdampf nach Horbaczewski[2]) und Schwarz[4]).

Das Verhalten der elastischen Fasern zu Pepsin und Trypsin hat Ewald[8]) eingehend untersucht. Er fand sie in beiden langsam löslich, schneller nach vorausgegangenem Kochen, Säure- und Alkoholwirkung. Durch Osmiumsäure werden die Fibrillen für Pepsin unverdaulich, für Trypsin leichter verdaulich, während Chromsäure, falls das Licht Zutritt hat, gerade umgekehrt wirkt.

Das Vorkommen des Elastins ist bereits besprochen worden. Außerdem bildet es nach Neumeister[9]) die organische Grundsubstanz der Eischalen bei manchen Reptilien und Fischen. Das von Hilger[10]) und Engel[11]) beschriebene Elastin der Eier der Ringelnatter ist seiner Zusammensetzung und seinen Eigenschaften nach ein Elastin, ist aber fast so unlöslich wie das Keratin, weshalb Neumeister es als Keratoelastin bezeichnen will.

---

[1]) R. H. Chittenden und A. S. Hart, Zeitschr. f. Biolog. **25**, 368 (1889). — [2]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 330 (1882); Monatsh. f. Chem. **6**, 639 (1885). — [3]) L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). — [4]) H. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 487 (1893). — [5]) Ebbe Bergh, ibid. **25**, 337 (1898). — [6]) G. Wälchli, Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 71 (1878). — [7]) W. Engel, Zeitschr. f. Biolog. **27**, 374 (1897). — [8]) A. Ewald, ibid. **26**, 1 (1890). — [9]) R. Neumeister, ibid. **31**, 413 (1895). — [10]) Hilger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, I, 166 (1873). — [11]) W. Engel, Zeitschr. f. Biolog. **27**, 374 (1890).

## IV. Fibroin und Seidenleim.

Die von der Seidenraupe gesponnenen Fäden bestehen aus Fibroin, das von einer leimartigen Hülle umgeben ist. Die Rohseide ist daher abgesehen von Salzen usw. ein Gemenge von Fibroin und Seidenleim oder Sericin. Beide Körper sind von Mulder [1]) Städeler [2]), Cramer [3]), Weyl [4]), Vignon [5]) und Wetzel [6]), zuletzt von E. Fischer und Skita [7]) untersucht worden. Lombardische Rohseide liefert gegen 70 Proz. Fibroin, der Rest ist Leim [7]). Aber auch technisch degommierte Seide enthält noch über 5 Proz. Leim [7]).

Der Seidenleim hat die Löslichkeitsverhältnisse des Glutins. Das Fibroin ist dagegen in Wasser, auch überhitztem, in verdünnten Säuren und Alkalien unlöslich, und man hat daher das Auskochen der Seide im Papinschen Topfe von jeher zur Trennung ihrer Bestandteile benutzt.

Wie E. Fischer und Skita gezeigt haben, verträgt das Fibroin stundenlanges Erhitzen auf 117 bis 120°, wenn die Reaktion sorgfältig neutral gehalten wird; durch Säuren oder Alkalien wird es unter diesen Umständen dagegen erheblich verändert.

Die Analysen des Fibroins von Cramer, Weyl und Vignon ergeben einen niedrigen Kohlenstoff, hohen (bis 19 Proz.) Stickstoffgehalt; über den Schwefelgehalt ist nichts angegeben. Die Spaltungsprodukte, die wesentlich erst von E. Fischer und Skita bestimmt wurden, s. S. 45, Nr. 29. Das Fibroin weicht in seinem Bau erheblich von dem der übrigen Eiweiße ab, da es zu mehr als der Hälfte aus Glykokoll und Alanin besteht und 10 Proz. Tyrosin enthält, wogegen das Leucin nur in geringer Menge vorhanden ist. Auch die Basen enthält es nur spärlich, Glutamin- und Asparaginsäure sind gar nicht gefunden worden. Das Fibroin gibt die Biuret- und Millonsche Reaktion [8]), nach Krukenberg [9]) auch die nach Adamkiewicz. Durch stärkere Laugen und Säuren wird es in Albumosen, bzw. Albuminate verwandelt, durch Pepsin und Trypsin dagegen nach Weyl nicht angegriffen.

Ein Stoff, der sich in Reaktionen und Löslichkeitsverhältnissen wie das Fibroin verhält, bildet nach Engel [8]) die Brutzellendeckel der Wespen; Schloßberger [10]) erklärt die Spinnenfäden für Fibroin.

Der Seidenleim verhält sich nach den zitierten Autoren und Bondi [11]) in bezug auf die Löslichkeit usw. ähnlich wie Glutin. Nur

---

[1]) Zit. nach E. Fischer und Skita. — [2]) G. Städeler, Liebigs Ann. 111, 12 (1859). — [3]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. 96, 76 (1865). — [4]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21, II, 1407; 21, II, 1529 (1888). — [5]) L. Vignon, Compt. rend. 115, 613 (1892). — [6]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 535 (1899). — [7]) E. Fischer und Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 171 (1901); 35, 224 (1902). — [8]) W. Engel, Zeitschr. f. Biolog. 27, 374 (1890). — [9]) F. C. W. Krukenberg, ibid. 22, 241 (1886). — [10]) J. Schloßberger, Liebigs Annalen 110, 245 (1859). — [11]) S. Bondi, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 481 (1902).

gelatiniert er viel schlechter, auch wird er durch Säuren gefällt. Dagegen beweisen die Spaltungsprodukte, daß es sich um einen ganz anderen Körper handelt, s. S. 45, Nr. 30. Das Glykokoll ist, wenn überhaupt, nur in Spuren vorhanden, dagegen findet sich reichlich Tyrosin und viel Serin, das hier zuerst von Cramer gefunden wurde. Die Basen erhielt Wetzel reichlich. Dementsprechend fand Bondi die Millonsche Reaktion positiv, ebenso die nach Molisch.

## V. Spongin, Konchiolin usw.

Das Spongin bildet das Gerüst der Badeschwämme. Es wurde zuerst von Posselt[1]) und Croockewit[2]) untersucht, später von Städeler[3]), von dem der Name herrührt, Harnack[4]), und Kossel und Kutscher[5]). Die Analysen[1])[2])[4]) ergeben niedrigen Kohlenstoffgehalt, Schwefel ist vorhanden, die Spaltungsprodukte s. S. 45, Nr. 33. Danach enthält das Spongin reichlich die Basen, außerdem Leucin, Glykokoll und Glutaminsäure, dagegen kein Tyrosin. Es löst sich in der Kälte nur in sehr konzentrierter Schwefelsäure oder Salzsäure, leichter in Kalilauge und Kupferoxydammoniak, sowie in überhitztem Wasser[6]). Besonderes Interesse beansprucht der Jodgehalt des Spongins, der schon Croockewit auffiel. Harnack stellte aus dem Schwamm das Jodospongin dar, ein abiuretes, jodiertes Spaltungsprodukt, vgl. S. 120. Die Gerüstsubstanz der tropischen und subtropischen Hornschwämme, die nach Hundeshagen[7]) sehr viel Jod enthält — bei älteren Exemplaren bis zu 14 Proz. — gehört anscheinend nicht hierher, sondern zu den Keratinen, wenigstens liefert sie jodiertes Tyrosin, was das Spongin wahrscheinlich nicht tut. Genauere Angaben stehen aus.

### Das Konchiolin.

Das Konchiolin, die organische Grundsubstanz des Skeletts der Muscheln, wurde zuerst von Voit[8]) genauer untersucht, später von Krukenberg[9]), Engel[10]) und besonders von Wetzel[11]). Es ist in Säuren und in überhitztem Wasser nur schwer löslich, ziemlich leicht dagegen in Alkalien, wenigstens verhält sich das junge Konchiolin so,

---

[1]) L. Posselt, Liebigs Ann. **45**, 192 (1843). — [2]) J. H. Croockewit, ibid. **48**, 43 (1843). — [3]) G. Städeler, ibid. **111**, 12 (1859). — [4]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **24**, 412 (1898). — [5]) A. Kossel und F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [6]) F. C. W. Krukenberg, Zeitschr. f. Biol. **22**, 241 (1886). — [7]) F. Hundeshagen, Chem. Zentralbl. 1895, II, S. 570. — [8]) C. Voit, Physiologie der Perlmuschel, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **10**, 470 (1860). — [9]) F. C. W. Krukenberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 989 (1885); Zeitschr. f Biol. **22**, 241 (1886). — [10]) W. Engel, Zeitschr. f. Biol. **27**, 374 (1890); **28**, 345 (1891). — [11]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899); **29**, 386 (1900); Zentralbl. f. Phys. **13**, Nr. 5 (1899).

das alte ist nach Voit viel unlöslicher. Es gibt die Biuret- und Xanthoprotein- und Millonsche Reaktion. Spaltungsprodukte sind Leucin, 5 Proz. Tyrosin, 4 Proz. Glykokoll und Ammoniak [1]). Ferner enthält Konchiolin nach Wetzel 8,66 Proz. seines Stickstoffs in basischer Form. Ein Kohlehydrat wurde nicht gefunden, ebensowenig Jod, dagegen enthält die Substanz Schwefel und nach Voit auch Eisen, gibt aber nach Wetzel keine Schwefelbleireaktion. In den Muschelschalen ist das Konchiolin in deutlichen Lamellen angeordnet, die verschieden gefärbt sind, aber keine erheblichen chemischen Differenzen zeigen. Außerdem bestehen nach Engel die Eier von Schneckenarten — er untersuchte *Murex* — aus Konchiolin.

Hier würde sich dann das von Krukenberg [2]) beschriebene Kornein anschließen, die Gerüstsubstanz der Korallen, die als Spaltungsprodukte Indol liefern soll, ferner die S. 284 erwähnten anderen Krukenbergschen Körper, sowie die von Lücke [3]) beschriebene Hülle der Echinokokken.

## VI. Das Amyloid.

Das Amyloid ist eine Substanz, die dem normalen Körper fremd ist, und die sich nur unter pathologischen Verhältnissen bildet. Es kommt in zweierlei Gestalten vor, einmal in Form der sogenannten *Corpora amylacea* im Gehirn und an anderen Orten, dann aber in massenhaften Ablagerungen von amyloider Substanz in das Parenchym der Leber, Milz, Niere usw. bei der Amyloiddegeneration oder speckigen Entartung dieser Organe, wie sie bei chronischen Eiterungen, Kachexien usw. auftritt. Entdeckt wurden beide Formen von Virchow [4]), der das Amyloid seiner Farbenreaktionen wegen anfangs für ein Kohlehydrat hielt und ihm daher seinen Namen gab. Erst die Untersuchungen von Schmidt [5]) und Friedreich und Kékulé [6]) und Kühne und Rudneff [7]) stellten die Eiweißnatur des Amyloids fest. Das Amyloid bildet glänzende, homogene Schollen; bei massenhafter Entwickelung sind die Organe vergrößert, derb, fast holzartig und sehen eigentümlich speckig und glasig aus. Nach Krawkow [8]) kommt regelmäßig in der gesunden Aorta, gelegentlich auch in altem Knorpel ein Körper vor, der die Eigenschaften des Amyloids zeigt, und der bei der Spaltung Chondroitinschwefelsäure liefert; danach wäre das Amyloid kein ausschließlich pathologisches Produkt.

---

[1]) Das Konchiolin ist in die Tabelle S. 42 bis 47 der Spaltungsprodukte versehentlich nicht aufgenommen worden. — [2]) F. C. W. Krukenberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 1843 (1884); Zeitschr. f. Biol. **22**, 241 (1886). — [3]) A. Lücke, Virchows Arch. **19**, 189 (1860). — [4]) R. Virchow, Virchows Arch. **6**, 135, 268, 416 (1853). — [5]) C. Schmidt, Liebigs Ann. **110**, 250 (1859). — [6]) N. Friedreich und A. Kékulé, Virchows Arch. **16**, 50 (1859) — [7]) W. Kühne und Rudneff, ibid. **33**, 66 (1865). — [8]) N. P. Krawkow, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **40**, 195 (1897).

Charakteristisch für das Amyloid sind einige Farbenreaktionen:

1. Mit einer Jodjodkaliumlösung färbt es sich nicht hellgelb wie anderes Gewebe, sondern dunkelbraunrot oder mahagonibraun; behandelt man das mit Jod gefärbte Amyloid mit Schwefelsäure oder mit Chlorzinklösung, so wird es noch dunkler braun oder feuerrot oder violett oder mehr blau oder grün; mitunter tritt auch schon bei der Behandlung mit Jodlösung allein eine Violettfärbung auf.

2. Mit Methylviolett färbt sich das Amyloid schön rubinrot, mitunter auch mehr rosa oder rotviolett, nicht blau oder blauviolett wie die normalen Gewebe.

Dargestellt wurde das Amyloid außer von den Genannten von Tschermak[1]), Krawkow[2]), Ludwig[3]), Kostjurin[4]), Modrzejewski[5]), Cohn[6]) und Oddi[7]). Sie entfernten die anderen Gewebebestandteile durch kochendes Wasser, verdünnte Alkalien und Pepsinsalzsäure[2])[8]) und behielten das unlösliche Amyloid zurück.

Die Analysen[1])[8])[9])[10]) ergeben einen nicht unbeträchtlichen Schwefelgehalt (1,56 Proz.[1]). Die Spaltungsprodukte s. S. 47, Nr. 51; der Tyrosingehalt ist danach ziemlich hoch. Das Amyloid gibt alle Farbenreaktionen, bis auf die Schwefelbleireaktion, die Tschermak vermißte. Ein Kohlehydrat fanden weder Kühne und Rudneff, noch Cohn. Dagegen fand Oddi in amyloiddegenerierten Organen die daselbst sonst fehlende Chondroitinschwefelsäure (siehe bei den Mucoiden, S. 275), die Mörner und Schmiedeberg als Bestandteil des Chondromucoids, bzw. des Knorpels gefunden hatten, und Krawkow konnte dieselbe, bzw. ihre Spaltungsprodukte, aus isoliertem Amyloid darstellen. Doch ist sie im Amyloid fester gebunden als im Chondromucoid, da sie nach Krawkow durch Pepsinsalzsäure, die das Amyloid in Albumosen umwandelt, nicht in Freiheit gesetzt wird. Nach Krawkow ist sie die Trägerin der Amyloidreaktion mit Methylviolett, nicht aber der mit Jod. Das Amyloid müßte daher vielleicht richtiger als ein Glykoproteid aufgefaßt werden. Die Behauptung Krawkows von einer Beziehung des Amyloids zum Chitin ist von Cohn widerlegt worden.

Das Amyloid ist in kaltem Wasser und Salzlösungen ganz unlöslich, durch tagelanges Erhitzen mit Wasser geht es nach Kühne und Rudneff auch nur zum Teil in Lösung, leichter nach Tschermak durch Erhitzen unter Druck. In Säuren löst sich nach Kühne und Rudneff und Krawkow derbes Amyloid nur sehr schwer, fein ver-

---

[1]) A. Tschermak, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 343 (1894). — [2]) N. P. Krawkow, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **40**, 195 (1897). — [3]) E. Ludwig, Wiener med. Jahrbücher **82**, 183 (1886). — [4]) S. Kostjurin, ibid. **82**, 181 (1886). — [5]) E. Modrzejewski, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **1**, 426 (1873). — [6]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896). — [7]) Ruggero Oddi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **33**, 376 (1893). — [8]) W. Kühne und Rudneff, Virchows Arch. **33**, 66 (1865). — [9]) C. Schmidt, Liebigs Ann. **110**, 250 (1859). — [10]) N. Friedreich und A. Kékulé, Virchows Arch. **16**, 50 (1859).

teiltes nach Ludwig und Tschmermak dagegen schon in 4proz. Salzsäure, auch organischen Säuren. Ebenso lösen die Verdauungsfermente nach Kostjurin, Ludwig und Tschermak nur sehr fein verteiltes, wenig mächtiges Amyloid. Viel leichter löst es sich in Alkalien, Barytwasser oder Ammoniak. Bei diesen Eingriffen bilden sich Albuminate, primäre und Deuteroalbumosen und Peptone, die nach Tschermak die beiden Farbenreaktionen des Amyloids noch sehr schön, zum Teil ausgesprochener geben als die Muttersubstanz.

## VII. Die Albumoide.

Unter dem Namen Albumoide, der eigentlich nur ein seltener gebrauchtes Synonym für Albuminoide ist, sollen eine Anzahl Substanzen zusammengefaßt werden, die sonst in keiner der Gruppen der Albuminoide unterzubringen sind, und die eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften haben. Sie bilden die *Membranae propriae* mancher Drüsen, die Glasmembranen und ähnliches, das Sarkolemm, den festen Bestandteil der Linse, der Fischschuppen usw. Wahrscheinlich wird sich ihre Zahl bei genauerer Untersuchung noch erheblich vermehren; auch wird die Gruppe vielleicht weiter zerlegt oder einzelne der Substanzen anderswohin gestellt werden müssen. Chemisch ist über diese Körper meist herzlich wenig bekannt, vor allem, weil sie meist in sehr geringer Menge vorhanden sind.

In bezug auf Löslichkeit und Verdaulichkeit erinnern sie an das leimgebende Gewebe, von dem sie sich aber dadurch scharf unterscheiden, daß sie kein Glutin liefern. Am meisten aber gleichen sie, wie vielfach betont wird, dem koagulierten Eiweiß. Wenn man Eiweiß koaguliert und dann trockener Hitze von etwa 115° aussetzt, so wird es, wie Kühne und Smith[1]) beschreiben, ohne seine Zusammensetzung zu ändern, allmählich immer fester, härter und schwerer löslich und endlich nahezu unlöslich und unverdaulich. Einem derartigen Präparate ähneln die hier zu beschreibenden Albumoide mehr oder weniger, ohne daß damit natürlich über ihren genetischen Zusammenhang mit dem Eiweiß etwas ausgesagt würde. Im übrigen sind die Unterschiede der einzelnen Körper zu groß, um eine gemeinsame Beschreibung zu gestatten.

### Sarkolemm, Membranin und Verwandte.

Das Sarkolemm ist von Chittenden[2]) in bezug auf sein Verhalten zu den Verdauungsenzymen histologisch untersucht und dadurch seine Trennung von den löslichen Eiweißkörpern des Muskels, wie von dem kollagenen Gewebe herbeigeführt worden. Es wird von Trypsin ohne

[1]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. 19, 469 (1893). — [2]) R. H. Chittenden, Untersuch. a. d. Heidelberger Physiol. Institut 3, 171 (1879); auch H. F. A. Sasse, ibid. 2, 433 (1877).

weitere Vorbereitung verdaut, dagegen durch Osmiumsäure ganz unverdaulich gemacht, was beides bei den Bindegewebsfibrillen nicht der Fall ist. Ebenso verhält sich der häutige Teil der Schwannschen Scheide, sehr ähnlich die *Membranae propriae* der Harnkanälchen, der Magendrüsen und des Pankreas, sowie die Substanz, aus der die Linsenkapsel und die Descemetsche Membran bestehen. Die letztere bezeichnet Mörner[1]) als Membranin. Sie hat sie auch dargestellt: sie ist in Wasser, Salzlösungen, kalten verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslich, löst sich aber beim Kochen in Wasser, Säuren oder Alkalien zu einer nicht gelatinierenden Flüssigkeit. Es gibt eine deutliche Biuret- und Schwefelbleireaktion, die Furfurolreaktionen schwach, dagegen eine außerordentlich intensive Millonsche und Xanthoproteinreaktion. Durch Kochen mit Säuren wird eine reduzierende Substanz abgespalten, die nicht von einer Mucinbeimengung herrührt.

Im Muskel bleibt nach v. Holmgren[2]) nach Entfernung der löslichen Substanzen ein in Wasser und Salzlösungen unlöslicher, in Alkali löslicher Eiweißkörper zurück, der bei 60° koaguliert. Ob es sich um das Eiweiß des Sarkolemms oder um geronnenes Myosin handelt, steht dahin.

### Osseoalbumoid und Chondroalbumoid.

In analoger Weise entfernten Hawk und Gies[3]) aus Knochenpulver alles lösliche Eiweiß, Mucoid und Glutin; im Rückstand fand sich ein Eiweißkörper, den sie analysiert haben und als Osseoalbumoid bezeichnen.

Ein ganz ähnliches Albumoid ist am Aufbau des Knorpels beteiligt[3]) [4]).

### Das Albumoid der Linse.

Es ist von Mörner[5]) beschrieben worden, nachdem früher Knies[6]) festgestellt hatte, daß die kataraktöse Linse kein Keratin enthält, sondern durch Pepsin verdauliches Eiweiß. Das Albumoid ist in Wasser und Salzlösungen nicht, in Essigsäure und Ammoniak sehr schwer, in sehr verdünnter Salzsäure oder Kalilauge dagegen leicht löslich. Aus den Lösungen wird es durch Neutralisation gefällt, ferner wird es durch Ferrocyanwasserstoffsäure gefällt. Chlornatrium und Natriumsulfat salzen bei voller, Ammonsulfat und Magnesiumsulfat schon bei Halbsättigung aus. Die Koagulationstemperatur bestimmte Mörner zu 43 bis 47° C, also sehr niedrig. Das Albumoid gibt die Millonsche,

---

[1]) C. T. Mörner, Zeitschrift für physiolog. Chemie **18**, 233 (1893). — [2]) J. F. v. Holmgren, Malys Jahresber. f. Tierchemie **23**, 360 (1893). — [3]) P. B. Hawk and W. J. Gies, American Journ. of Physiol. **7**, 340 (1902). — [4]) C. T. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889). — [5]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893). — [6]) M. Knies, Untersuchungen aus dem Physiol. Institut Heidelberg **1**, 114 (1877).

Xanthoprotein-, Adamkiewiczsche, Liebermannsche und Schwefelbleireaktion. Ein Kohlehydrat war nicht abzuspalten.

Das Albumoid bildet zusammen mit zwei Globulinen, dem $\alpha$- und $\beta$-Kristallin, die Linsenfasern. Bei den von Mörner untersuchten Linsen von ausgewachsenen Rindern bildet das Albumoid 48 Proz. der Eiweißkörper, 17 Proz. der frischen Linse; seine Menge hängt indessen vom Alter ab; in den inneren, älteren Schichten ist es viel reichlicher vorhanden als in den jungen äußeren.

### Die Grundsubstanz der *Chorda dorsalis*.

Stenberg[1]) stellte fest, daß die *Chorda dorsalis* der Neunaugen, ein an festen Bestandteilen sehr armes Gewebe, kein Mucin oder Kollagen enthält, dagegen einen in Säuren schwerer, in Alkalien leichter löslichen Eiweißkörper, der durch Pepsin und Trypsin aufgelöst wird. Kossel[2]) untersuchte dann die *Chorda dorsalis* des Störs und fand ebenfalls weder Glutin noch ein Mucin oder Mucoid, dagegen einen Eiweißkörper, der sich in Alkalien ziemlich leicht löst, von Säuren gefällt wird und ebenfalls durch Pepsin leicht verdaut werden kann.

### Das Ichthylepidin.

Mörner[3]) fand in den Fischschuppen zusammen mit einem Kollagen ein Albumoid, das Ichthylepidin. Es ist in Wasser unlöslich, auch beim Kochen, selbst mit überhitztem Wasserdampf nur teilweise löslich. In verdünnten Säuren und Alkalien ist es in der Hitze, in konzentrierten auch in der Kälte löslich. Pepsin und Trypsin lösen es auf.

Es gibt die Biuret-, Xanthoprotein-, Schwefelblei- und eine besonders ausgeprägte Millonsche Reaktion, die es von dem Kollagen unterscheidet. Es gibt die Adamkiewiczsche Reaktion nicht und liefert bei der Spaltung kein Kohlehydrat. Es bildet etwa 20 Proz. der gewöhnlichen Schuppen der Teleostier, fehlt dagegen bei den Ganoidschuppen. Von Teleostiern fehlt es nur in den Schuppen der Schleie[4]). Weitere Angaben über das Vorkommen machen Green und Tower[5]).

### Die Hornschicht des Muskelmagens der Vögel.

Sie wurde von Hedenius[6]) untersucht; er erkannte sie als einen Eiweißkörper, der in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien unlös-

---

[1]) S. Stenberg (bei Retzius), Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abteil. 1881, S. 105. — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 331 (1891). — [3]) C. T. Mörner, ibid. **24**, 125 (1897). — [4]) Derselbe, ibid. **37**, 88 (1902). — [5]) E. H. Green u. R. W. Tower, ibid. **35**, 196 (1902). — [6]) J. Hedenius, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 244 (1891).

lich, nur durch starke Alkalien gelöst wird. Pepsin verdaut langsam, Trypsin nicht, ebensowenig geht die Substanz durch überhitzten Wasserdampf in Lösung. Sie enthält Schwefel; sie gibt die Millonsche, die Xanthoprotein- und die Furfurolreaktion. Bei der Spaltung liefert der Körper Leucin, wenig Tyrosin, keine reduzierende Substanz. — Hedenius bezeichnet ihn als ein Keratinoid. Von den Keratinen unterscheidet er sich durch seinen niedrigen Gehalt an Schwefel und an Tyrosin.

### Das Reticulin.

Mit diesem Namen bezeichnet Siegfried[1]) einen Körper, der zusammen mit Kollagen das retikuläre Gewebe der Darmmucosa bildet. Siegfried behandelte die Schleimhaut des Dünndarms von Schweinen gründlich erst mit Trypsin und Soda, dann mit kochendem Wasser und entfernte so Glutin, alle Zellbestandteile usw. Es blieb dann ein in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien, Pepsin und Trypsin unlösliches Pulver zurück, das Reticulin, das reichlich Schwefel und außerdem Phosphor, und zwar organisch gebundenen enthielt.

Das Reticulin gibt die Biuret-, Xanthoprotein-, Adamkiewiczsche und Schwefelblei-, nicht aber die Millonsche Reaktion. Beim Kochen mit Salzsäure liefert es Lysatinin, viel Aminovaleriansäure, ferner Ammoniak und Schwefelwasserstoff, dagegen wenig oder keine Glutaminsäure, kein Tyrosin und kein Kohlehydrat. — Durch Kochen mit überhitztem Wasser, besser durch Natronlauge, entstehen Albuminate, Albumosen und Peptone. — Vor allen anderen Albuminoiden zeichnet sich das Reticulin also durch seinen Phosphorgehalt aus.

Ferner gehört zu den Albumoiden nach Sukatschoff[2]) die früher für Chitin gehaltene Cuticula des Regenwurms.

## VIII. Melanine.

Unter den Melaninen versteht man dunkle, schwarze oder braune, auch rotbraune Pigmente, die in den Haaren, der Haut, in der Chorioidea des Auges und in solchen Geschwülsten vorkommen, die von pigmentierten Geweben, am häufigsten von der Haut, ausgehen. Da sie qualitativ aus denselben Elementen bestehen wie die Eiweißkörper, so betrachtet man die Melanine als Abkömmlinge der Eiweiße, und ihre Besprechung an dieser Stelle wird dadurch gerechtfertigt.

Außerdem ist bereits S. 35 ff. davon die Rede gewesen, daß eine Reihe der Eiweißspaltungsprodukte, das Glukosamin, Tyrosin, Tryptophan und Lysin, die Neigung besitzen, beim Kochen mit Säuren in

[1]) M. Siegfried, Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1892 (vorläufige Mitteilung); Habilitationsschrift, Leipzig 1892; Journ. of Physiol. 28, 319 (1902). — [2]) B. Sukatschoff, Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie 66, 377 (1899).

dunkle, schwarze oder braune Substanzen von unbekannter Konstitution überzugehen, die sogenannten Huminsubstanzen.

Schmiedeberg[1]) hat nun darauf aufmerksam gemacht, daß diese Körper in Zusammensetzung und Reaktionen eine erhebliche Ähnlichkeit mit den Melaninen besitzen; er nennt sie Melanoidine, und er und Nencki[2]) vermuten, daß auf diese Weise die Melanine aus dem Eiweiß hervorgehen könnten. Es sei aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die chemische Kenntnis dieser amorphen Substanzgemenge noch sehr gering und die Übereinstimmung beider Körperklassen noch keineswegs bewiesen ist. Spiegler[3]) ist neuerdings bei der Oxydation von Melaninen mit Schwefelsäure und chromsaurem Kali auf einen Körper gestoßen, den er für Methyldibutylessigsäure erklärt.

Die Melanine verschiedenster Herkunft zeigen erhebliche Differenzen in der Zusammensetzung. Nur der hohe Kohlenstoff- und niedere Wasserstoffgehalt ist ihnen gemeinsam. Einige sind schwefelfrei gefunden worden, andere dagegen zeigen einen sehr hohen Schwefelgehalt, von 7 bis 10 Proz. Auch der Eisengehalt wechselt, und es sind sowohl eisenfreie Melanine, wie solche mit recht hohem Eisengehalt beschrieben worden. Dem Eisengehalte wurde deshalb eine große Aufmerksamkeit geschenkt, weil man von ihm eine Entscheidung darüber erhoffte, ob die Melanine Abkömmlinge des Blutfarbstoffs seien oder nicht; indessen sind ja auch die meisten Zelleiweiße eisenhaltig, und man kann daher aus dem Eisengehalt allein keine bindenden Schlüsse ziehen.

Als amorphe Körper bieten die Melanine durchaus keine Gewähr, daß sie von den Resten des Blutfarbstoffes, des Eiweiß usw. wirklich befreit sind, und auf einen geringen Eisengehalt ist deshalb kaum Wert zu legen. Dagegen kann man deutlich zwei Gruppen von Melaninen, mit hohem und niedrigem Schwefelgehalt, unterscheiden. Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf Melanine aus Geschwülsten. Farbstoffe aus menschlichen Melanosarkomen, meist Lebermetastasen, sind, abgesehen von älteren Angaben, die nur partielle Analysen enthalten, untersucht wurden von Berdez und Nencki[4]) — sie nennen den Körper Phymatorhusin —, von Mörner[5]), Miura[6]), Brandl und Pfeiffer[7]), Hensen und Nölke[8]), Schmiedeberg[1]), Zdanek und v. Zeynek[9]) und v. Zumbusch[10]). Ferner haben Berdez und

[1]) O. Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmak. 39, 1 (1897); vgl. auch die Literatur auf S. 35 und 36. — [2]) M. Nencki, Berichte d. deutsch. chem. Ges. 28, I, 560 (1895); C. Beitler, ibid. 31, II, 1604 (1898). — [3]) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. 4, 40 (1903). — [4]) J. Berdez und M. Nencki, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. 20, 346 (1885). — [5]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 66 (1886); 12, 229 (1887). — [6]) M. Miura, Virchows Archiv 107, 250 (1887). — [7]) J. Brandl und L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol. 26, 348 (1890). — [8]) H. Hensen u. Nölke, Deutsches Archiv für klin. Medizin 62, 347 (1899). — [9]) E. Zdanek und R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 493 (1902). — [10]) L. v. Zumbusch, ibid. 36, 510 (1902).

| C Proz. | H Proz. | N Proz. | S Proz. | Fe Proz. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 53,74 | 4,22 | 10,59 | 10,1 | — | Sarkommelanin, | Berdez und Nencki[1]) |
| 55,76 | 5,95 | 12,3 | 8 bis 9 | 0,06 bis 0,2 | „ | Mörner[2]) |
| 59,42 | 6,16 | 11,16 | 7,57 | — | „ | Hensen und Nölke[3]) |
| 48,95 bis 54,93 | 4,23 bis 5,15 | 12,58 bis 13,02 | 1,92 bis 8,23 | 0,39 bis 0,41 | „ | Zdanek u. v. Zeynek[4]) |
| 54,5 | 5,06 | 11,75 | 2,72 | — | „ | Miura[5]) |
| 53,87 | 4,2 | 10,56 | 3,63 | 0,52 | „ | Brandl und Pfeiffer[6]) |
| 54,93 | 5,11 | 9,28 | 2,13 | 2,7 | „ | Schmiedeberg[7]) |
| 51,68 | 6,46 | 14,56 | 1,74 | 0,47 | „ | v. Zumbusch[8]) |
| 53,6 | 3,88 | 10,48 | 2,83 | — | Hippomelanin | Berdez und Nencki[1]) |
| 56,14 bis 57,6 | 4,2 bis 7,57 | 8,5 bis 11,6 | 2,1 bis 4,1 | 0 — | Menschenhaare | Sieber[9]) |
| 58,44 | 5,55 | 11,7 | 3,64 | — | Roßhaare | Nencki und Sieber[10]) |
| 52,74 | 3,53 | 10,51 | 3,34 | — | Haare | Abel und Davis[11]) |
| 51,83 | 3,86 | 14,01 | 3,6 | — | Negerhaut | „ „ |
| 58,2 | 5,9 | 13,77 | 0 | — | Chorioidea | Scherer[12]) |
| 60,34 | 5,02 | 10,81 | 0 | — | „ | Sieber[9]) |
| 54,48 | 5,35 | 12,65 | 0 | — | „ | Landolt[13]) |
| 56,34 | 3,61 | 12,34 | 0,52 | — | Sepia | Nencki und Sieber[10]) |
| 66,27 | 5,49 | 5,57 | 0 | — | Melanoidine | Schmiedeberg[7]) |
| 60,34 | 4,86 | 8,09 | 0,96 | — | | |

[1]) J. Berdez u. M. Nencki, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **20**, 346 (1885). — [2]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 66 (1886); **12**, 229 (1887). — [3]) H. Hensen u. Nölke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **62**, 347 (1899). — [4]) E. Zdarek u. R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 493 (1902). — [5]) M. Miura, Virchows Arch. **107**, 250 (1887). — [6]) J. Brandl u. L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol. **26**, 348 (1890). — [7]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **39**, 1 (1897). — [8]) L. v. Zumbusch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 510 (1902). — [9]) N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **20**, 362 (1885). — [10]) M. Nencki u. J. Sieber, ibid. **24**, 17 (1888). — [11]) Abel and Davis, Journ. exper. Med. **1**, 361 (1896), zit. nach [7]). — [12]) J. Scherer, Liebigs Ann. **40**, 1 (1841). — [13]) H. Landolt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 192 (1899).

Nencki[1]) und Nencki und Sieber[2]) das Hippomelanin, den Farbstoff aus den melanotischen Geschwülsten eines Schimmels, analysiert.

Den schwarzen Farbstoff der Haare und der Negerhaut untersuchten Sieber[3]), Nencki und Sieber[2]) und Abel und Davis[4]), den der Chorioidea Scherer[5]), Sieber[6]) und Landolt[7]). Das Melanin aus den Tintenbeuteln der Sepia ist von Nencki und Sieber[2]) analysiert worden. In die Tabelle sind zum Vergleich die Analysenzahlen von Schmiedebergs Melanoidinen aufgenommen.

Besondere Reaktionen der Melanine sind nicht bekannt; die Eiweißreaktionen geben sie nicht. Nach Eiweißspaltungsprodukten ist wiederholt gesucht worden, so von Zdarek und v. Zeynek, v. Zumbusch, Nencki und Sieber und Berdez. Doch konnten weder die Basen, noch Phenol, Leucin, Tyrosin oder Cystin gefunden werden. Nur Indol und Skatol wurde von Hoppe-Seyler[8]) und Berdez und Nencki gefunden, außerdem Ameisensäure, Bernsteinsäure und Nitrile. Doch können sie alle von Verunreinigungen herrühren. Der Befund von Spiegler ist schon erwähnt.

Die Melanine der Geschwülste sind in trockenem Zustande schwarze, glänzende Massen, als feines Pulver sehen sie heller, mehr braun, ein Präparat von Hensen und Nölke ockergelb aus. Sie sind in Wasser, neutralen Salzlösungen, Alkohol, Amylalkohol, Äther, Chloroform, Benzol usw. unlöslich, auch in verdünnten Säuren sind sie unlöslich, in stärkeren dagegen, etwa Essigsäure von 50 Proz., ist ein kleiner Teil löslich, den Mörner für sich untersucht und von etwas abweichenden Eigenschaften gefunden hat. In Alkalien, Ammoniak oder kohlensauren Alkalien lösen sich die Melanine dagegen leicht zu einer, bei stärkerer Konzentration schwarz- oder braunroten, in größerer Verdünnung gelbbraunen Flüssigkeit auf. Spektroskopisch untersucht, zeigen die Melanine keine deutlichen Streifen, sondern nur eine gleichmäßige Verdunkelung, die bei *D* beginnt, um spätestens von *b* an absolut zu werden.

Die Färbekraft der Melanine ist nicht sehr groß; nach Hensen und Nölke hat Harn, der 0,1 Proz. Melanin enthält, etwa die Farbe dunklen Bieres. Dafür fanden Nencki und Berdez in einer Leber 300 g Melanin.

Aus der alkalischen Lösung werden die Melanine durch Ansäuern gefällt, ebenso durch Barythydrat, Bleiacetat oder Sättigen mit Magne-

---

[1]) J. Berdez und M. Nencki, Arch. f. experiment. Path. und Pharm. 20, 346 (1885). — [2]) M. Nencki und N. Sieber, Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmak. 24, 17 (1888). — [3]) Nadine Sieber, ibid. 20, 362 (1885). — [4]) Abel and Davis, Journ. of experiment. med. 1, 361 (1896), zitiert nach Schmiedeberg, l. c. — [5]) J. Scherer, Liebigs Ann. 40, 1 (1841). — [6]) N. Sieber, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. 20, 362 (1885). — [7]) H. Landolt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 192 (1899); daselbst auch die ältere Literatur. — [8]) F. Hoppe-Seyler, ibid. 15, 179 (1891).

siumsulfat. Zur Darstellung aus den Geschwulstmassen diente gewöhnlich deren Extraktion mit Wasser; dabei wird der Farbstoff in eine feine Suspension verwandelt, aus der er durch Phosphatniederschläge mitgerissen wird. Zum Zweeke der Reindarstellung wird der Farbstoff wiederholt in Alkalien gelöst und dureh Säuren gefällt.

In einigen der angeführten Fälle ging das Melanin aueh in den Harn über, sei es als solches, sei es als Melanogen, aus dem erst dureh Oxydation das dunkle Melanin entsteht. Dann wird ein Harn von normaler Farbe entleert, der aber auf Zusatz von Salpetersäure, Kaliumbichromat und Sehwefelsäure, Bromwasser oder Eisenehlorid die dunkle Melaninfarke annimmt. Miura ist es aueh in einigen Fällen gelungen. naeh Einführung von Melanin in die Bauchhöhle von Kaninehen im Harn Melanogen aufzufinden.

Die Melanine aus den Haaren, der Haut, der Chorioidea des Auges und dem Tintenbeutel von Sepia stimmen in ihren Eigensehaften mit denen der Gesehwülste überein. Landolt fand als Spaltungsprodukte Indol und Ammoniak.

# ALPHABETISCHES SACHREGISTER.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen auf diejenigen Stellen hin, an welchen die hauptsächliche Beschreibung des betreffenden Körpers zu finden ist.

## A.


Abiurete Spaltungsprodukte 9.
Acethämin 258.
Aceton 6, 49, 135.
Acetylen 253.
Acidalbumin 131, **138**, 166.
Acidhämoglobin 247.
Acipenserin 209.
Adamkiewiczsche Reaktion 5.
Adenin 212.
Akroalbumose 85.
Aktivität, optische 12, 153, 208, 235
Alanin 10, **17**.
Alanylalanin 60.
Albamin 75.
Albumine **159**.
Albuminoide 1, **282**.
Albuminsäure 114, 131.
Albumoide 284, 301.
Albumosen **83**
—, Acetylprodukte 85.
—, Alkalialbumosen 104.
—, Atmidalbumosen 104.
—, Dampfalbumosen 104.
—, Giftigkeit 101.
—, Harnalbumosen 101.
—, Hofmeisters Albumosen 89.
—, Reaktionen 85.
—, Salze 86.
—, Säure 102.
—, Spezifizität 87.
—, Trypsin 99.
—, Vorkommen 100.
Algen 264.
Alkalialbuminat 131, **138**, 164, 165, 269.
Alkaloidreagentien 7, **110**.
Alkaptonurie 56.
Alkohol 6, **135**.
Alloxurkörper 212.
Altern 285.
Ameisensäure 53, 213.
Amidstickstoff 64.
Aminobernsteinsäure 20.
— -brenzweinsäure 20.
— -buttersäure 33, 50, 120.
— -essigsäure 16.
— -glutarsäure 20.
— -kapronsäure 18.
— -oxypropionsäure 26.
— -propionsäure 17.
— -säuren **12**, 52, 63.
— -thiomilchsäure 31, 79.
— -valeriansäure 10, 14, **17**, 52.
Ammoniak 31.
Ammonsulfat 146.
Amphotere Elektrolyte 106.
Amyloid 277, **299**.
Anaerobe Bakterien 52.
Anilinfarben 7, 8, **114**.
Antialbumid 95.
Antigruppe 17, 21, **66**, 154, 169, 288.
Antipepton 67, **96**.
Aorta 296, 299.
Äquivalentgewicht 112.
Arbacia 225.
Arginin 11, 16, **27**, 53, 55, 64, 207.
Aromatische Körper 10, 41.
Arterin 233.
Asche 144.
Aschefreies Eiweiß 137.
Ascites 77, 280.
Asparagin 10, 14, **20**, 50, 66.
Asparaginsäure 54.
Äthylsulfid 78, 81, 164.
Äthyltrikarballylsäure 257.
Atomgewicht **151**, 235.
Aussalzen 144.
Autolyse 99.


## B.


Bakterien **52**, 209, 230.
Basen 11, 16.
Baseubindung 65, 112.
Basencharakter **63**, **113**, 202, 208.
Bence-Jonessches Eiweiß 101, **172**.

Bernsteinsäure 28, 49.
Bertholletia 175.
Bilirubin 263.
Bindegewebe 282, 285.
Biuretreaktion 3, 30, **61**, 101.
Bleisalze 7.
Blut 229, 230.
Blutgerinnung 180.
Blutkörperchen 170, 205, 223, 227, 233.
Blutkristalle 237.
Brom 51.
Bromeiweiß 121.
Bromelin 100.
Brückesches Reagens 8.

## C.

Chinolin 33, 70.
Chitin 73, 284, 295.
Chloreiweiß 121.
Chloroform 6.
Chlorophyll 262.
Chlorierung 122.
Chondroalbumoid 302.
Chondroitinschwefelsäure 8, **275**, 299.
Chondromucoid **275**, 289.
Chorioidea 307.
Chorda 278, 303.
Chromatin 223.
Clupein 206.
Cornea 278, 291.
Crenilabrus pavo 265.
Cyanmethämoglobin 252.
Cyanophyceen 265.
Cyclopterin 209.
Cyprinin 209.
Cystein 31, 78.
Cystin 11, **30**, 57, 78, **81**.
Cytoglobulin 224.
Cytosin 211.

## D.

Darmschleimhaut 268, 304.
Definition 71.
Denaturiertes Eiweiß **137**.
Denaturierung **130**, 142, 144, 270.
— durch Ausfällen 135.
— — Schütteln 136.
Desamidoalbuminsäure 64.
Desamidopepton 64.
Deuteroalbumosen 91.
Dextrose 58, 73.
Diäthylsulfinofettsäure 79, 280.
Diamine 53, 57.
Diaminodithiodilaktylsäure 30.
Diaminoessigsäure 33.
Diaminokapronsäure 27.
Diaminosäuren 11.
Dimethylhämatoporphyrin 262.
Dipeptide 60.
Dissoziation der Eiweißsalze 106, 166.
Doppelcharakter 63.
Drehung, spezifische, 12, 153, 208, 235.
Dysalbumose 96.

## E.

Echinococcus 299.
Edestan 132, 166.
Edestin 149, 175.
Eieralbumin 76, **162**.
Eiereiweiß **162**, 171, 278.
Eiermucoid 278.
Eierschalen 294, 296.
Eigelb 165, 198.
Eiglobulin 171.
Einheitlichkeit 40.
Einteilung 154.
Eisensalze 7.
Eisenverbindungen 127, 200, 219, 222.
Eiter 223.
Elastin 295.
Enterokinase 224.
Erepsin 86, 99.
Ester der Aminosäuren 15.
Euglobulin 169.
Eukasin 193.

## F.

Fällungsreaktionen 6.
Fäulnis 51.
Farbbasen 7, **114**.
Farbenreaktionen 3.
Farbsäuren 8, **114**.
Fermente 223.
Ferratin 128.
Fibrin 87, **183**.
Fibrinferment 180, 223, 226.
Fibrinogen 167, **179**.
Fibroin 98, **297**.
Fichtenspanreaktion 25.
Fischeier 199.
Fischschuppen 292, 303.
Fixierung 115, 136.
Fleischsäure 102.
Florideen 264.
Fluoreiweiß 121.
Formaldehyd 126.
Frauenmilch 198.
Froschlaich 268.
Fruchtwasser 168.
Fumarsäure 50.
Furfurolreaktionen 5, 6.

## G.

Gärströmling 52.
Gänseblut 205.
Galaktosamin 33, 76, 265.
Galle 201, 270.
Gallenfarbstoff 263.
Gallerte 216.

Gallertschwamm 281.
Gelatine **285**.
Gelatosen 291.
Gelenksynovia 201.
Gerinnung 141, 195.
Gerinnungshemmung 101, 209, 219, 291.
Gerste 230.
Geschmack der Aminosäuren 13.
Glaskörper 278.
Gliadin 179.
Globin **204**, 230, 253.
Globulin 147, **166**.
Glukosamin 33, 36, 58, **73**, 164, 265.
Glutamin 54.
Glutaminsäure 10, 14, **20**, 66.
Glutenkasein 177.
Glutenfibrin 179.
Glutin **285**.
Glutinpepton 291.
Glutolin 293.
Glutokyrin 68, 103.
Glutosen 291.
Glycerin 213.
Glycin 17.
Glycylalanin 95.
Glycylglycin 59.
Glykoalbumosen 78, 88.
Glykogen 58.
Glykokoll 10, 14, **16**, 67, 106, 288.
Glykoproteide 73, 164, **265**.
Goldzahl 129, **143**, 163.
Gorgonin 120, 295.
Guanidin 28, 49.
Guanidinaminovaleriansäure **27**.
Guanidinbuttersäure 28, 49.
Guanin 212.
Guanylsäure 216.
Gummi, tierisches 75, 270, 279.

## H.

Haare 306.
Hämatin 230, 253, **254**, 257, **259**.
Hämatinsäuren 256, 262, 263.
Hämatogen 128, 199.
Hämatoidin 263.
Hämatoporphyrin 255, 260, 263.
Hämin 254, **258**.
Hämochromogen 255, **259**.
Hämocyanin 61, 149, **264**.
Hämoglobin 152, 204, **230**.
—, Analysen 232.
—, Bestimmung 233.
—, Darstellung 236.
—, Dissoziation 241.
—, Kristalle 236.
—, Optische Eigenschaften 240.
—, reduziertes 240.
—, Spaltung 253.
—, Verbindungen mit Gasen 239.
—, — — Kohlenoxyd 248.
Hämoglobin, Verbindungen mit Kohlensäure 252.
—, — — Nitriten 253.
—, — — Rhodankalium 253.
—, — — Sauerstoff 240.
—, — — Schwefelwasserstoff 251.
—, — — Wasserstoffsuperoxyd 253.
Hämopyrrol 256, 262, 263.
Hämotrikarbonsäure 257.
Halogeneiweiß 40, **117**.
Hanf 176.
Harnalbumose 172.
Harneiweiß 168.
Harnglobulin 172.
Harnmucoid 280.
Harnsäure 212, 217.
Harnstoff 28.
Hausmannsche Methode 40.
Hefe 99, 215, 219, 230.
Helicoproteid 281.
Helix 268, 271, 281.
Hemigruppe 23, 24, **66**, 154.
Heteroalbumose 67, 89, **92**, 96, 119.
Heterocyklische Gruppen 70.
Hexaglycylglycinäthylester 62.
Hexonbasen 11.
Hippomelanin 307.
Histidin 11, 16, **29**.
Histone 111, 113, **201**, 220, 224, 225.
Historisches über Spaltungsprodukte 10.
Hoden 205.
Homogentisinsäure 57.
Hopkinsche Reaktion 5, 23.
Horn 293.
Hühnereiweiß 141, **162**.
Huminsäure 35.
Huminsubstanzen **35**, 304.
Hyalin 284.
Hydrobilirubin 263.
Hydrolytische Dissoziation **106**, **114**, 166.
Hypoxanthin 212.

## I.

Ichthulin 199.
Ichthylepidin 303.
Imidbindung 64.
Indol 24, 33, 53, 58.
Inosinsäure 215.
Intermediärer Stoffwechsel 56.
Isokasein 197.
Isovaleraldehyd 49.

## J.

Jodaminobuttersäure 120.
Jodeiweiß 80, **117**, 171.
Jodkeratin **120**, 295.
Jodospongin 121, 295.
Jodothyrin 120.

## K.

Kabeljau 199.
Kadaverin 53, 56.
Karbohämoglobin 252.
Karniferrin 102.
Karpfen 199.
Kasein **192**.
Kaseinogen 195.
Kaseinokyrin 103.
Kathämoglobin 248.
Keimpflanzen 54.
Kephalopoden 264.
Keratin 31, 293.
Kerne 223.
Kleber 177, 178.
Knochen 274, 293, 302.
Knochenmark 200.
Knorpel 274, **292**, 302.
Koagulation **130**, 142.
— durch Erhitzen 130.
Koagulationstemperatur 134.
Kohlehydratgruppe **72**, 265.
Kohlehydratsäure **77**, 265.
Kohlenoxydhämochromogen 260.
Kohlenoxydhämoglobin 248.
Kohlensäure 53.
Kollagen 285.
Kolloide **129**, 142.
Konchiolin 298.
Konglutin 178.
Koniferen 54.
Konstitution **59**.
Korallen 120.
Kornein 299.
Kräheneier 165.
Kresol 53.
Kristalle 39, **148**, 160, 162.
Kristallin 171.
Kürbis 176.
Kuhmilch 192.
Kupfersulfat 7.
Kynurensäure 33.
Kyrin 68, 71, **103**.

## L.

Lab 96, 195.
Lachs 206, 207, 214, 215.
Lävulinsäure 213.
Leber 170, 200, 214, 229.
Lecithalbumin 199.
Legumin 178.
Leim 67, 68, 154, **285**, 301.
Leimpepton 93.
Leucin 10, 13, **18**.
Leucinimid 15, **34**, 94.
Leucylleucin 34, 60.
Leukocyten 170, 204, 225.
Leukonuclein 222.
Liebermannsche Reaktion 5.
Linse 171, 302.
Lipochrome 263.
Lymphdrüsen 227.
Lysalbinsäure 131.
Lysatinin 11, 27, **34**.
Lysin 11, 16, **27**, 53.

## M.

Magen 303.
Magensaft 228.
Mais 179.
Melanin 37, 55, 285, **304**.
Melanogen 307.
Melanoidin **35**, 37, 304.
Melanosarkom 305.
Membrana propria 301.
Membranin 301.
Merkaptan 49, 54, 78.
Mesoporphyrin 256, **262**, 263.
Metaphosphorsäure 113, 219.
Methämoglobin 243.
Methyläthylmaleinsäure 257.
Methylamin 53.
Methyldilutylessigsäure 305.
Methylenverbindungen 107, 112, **126**.
Methylpropylpyrrol 256.
Mikroskopische Färbungen 114.
Milch 192.
Milchalbumin 165.
Milchglobulin 172.
Milchsäure 17.
Millonsche Reaktion **4**, 23.
Mitreißen 111, 144.
Mörnersche Reaktion 23.
Molekulargewicht 86, 151.
Molischsche Reaktion **4**, 78.
Molkeneiweiß 196.
Monoaminosäuren 11.
Mucedin 179.
Mucin 72, 200, 266, **267**.
Mucinogen 271.
Mucoid 72, 266, **273**.
Muscheln 298.
Muskeln **184**, 229.
—, glatte 188.
Muskelstroma 302.
Mykoproteid 82, 209.
Myogen 6, 186.
Myoproteid 188.
Myosin 167, **184**, 189.

## N.

Nabelstrang 278.
Nackenband 296.
Natriumkaseid 197.
Nebennieren 214, 229.
Negerhaut 307.
Neossin 284.
Nervengewebe 200, 295.
Neurokeratin 295.
Niere 170, 200.

Nitroderivate 4, 122.
Nuclein 221.
Nucleinbasen 212.
Nucleinsäuren 2, **210**.
Nucleoalbumin 155, **190**, 267.
Nucleohiston 204, 221, **225**.
Nucleoproteide **210**, **219**.
Nucleosin 211.
Nucleothyminsäure 218.

## O.

Oktaspartsäure 65.
Onuphin 284.
Opalisin 197, 198.
Organeiweiße 158, 200.
Ornithin 28.
Osmium 136.
Ossein 293.
Osseoalbumoid 302.
Osseomucoid 274.
Ovarien 268, 271.
Ovimucoid 278.
Oxalsäure 50, 51.
Oxychinolinkarbonsäure 33.
Oxydase 23.
Oxydationen 49.
— bei Jodierung 119.
Oxyhämoglobin 240.
Oxymandelsäure 53.
Oxyphenylaminopropionsäure **22**, 53.
Oxyphenylgruppe 4, 6.
Oxyprotein 126.
Oxyproteinsäure 58.
Oxyprotsäure 123.
Oxyprotsulfonsäure 80, 123.
Oxypyrrolidinkarbonsäure 12, 15, **26**.
Oxysäuren 38, 58.

## P.

Pankreas 215, 223, 227.
Papayotin 100.
Paraglobulin 168.
Parahämoglobin 239.
Parakasein 195.
Paramucin 268, **272**.
Paramyosinogen 186.
Paranuclein 190.
Paranucleinsäure 190.
Paranüsse 175.
Pentamethylendiamin 53, 56.
Pentosen 213, 293.
Pepsin 228.
— -albumosen 87.
— -peptone 87, **92**.
— -verdauung 32, **93**, 119, 139, 191, 222, 223.
Peptide 10, **59**, 61, 63, 84, 93.
Peptoide 63, 84.
Peptone **83**.
Peptone, als Säuren 102.
—, Vorkommen 101.
— von Witte 87.
Peptozym 101, 181.
Perjodkasein 118.
Peroxyprotsäure 123.
Pflanzen **54**, 100, **174**.
— -albumin 165.
— -kasein 177.
— -myosin 175, 177.
— -nuclein 230.
Phenacetursäure 53.
Phenol 53.
Phenylalanin 10, **21**, 49, 50, 53, 57, 67.
Phenylaminopropionsäure 21.
Phlebin 233.
Phlobaphene 37.
Phosphoglobuline 155.
Phosphoglykoproteide 281.
Phosphorfleischsäure **102**, 197.
Phosphorsäure 210.
Phosphorsäureester 127.
Phosphorwolframsäure 8, 110.
Photomethämoglobin 247, 253.
Phykocyan 265.
Phykoerythrin 149, **264**.
Phylloporphyrin 262.
Physikalische Eigenschaften 129
Phytoglobuline 173.
Phytovitelline 173, 177.
Pikrinsäure 8.
Pikrolonsäure 29, 30.
Piria sche Reaktion 23.
Plasminsäure 128, **219**.
Plasmon 193.
Plastein 95.
Polarisation 12, **153**, 208, 235
Polyaspartsäuren 62, 65.
Polypeptide 60, 67, 68, 97.
Präcipitine 142, 157.
Präglobulin 224.
Prosthetische Gruppe 201, **210**.
Protalbinsäure 131.
Protalbumose 67, **89**, **92**, 119.
Protamin 61, 71, 82, 111, 154, 203, 205, **206**, 220, 224.
Proteide 1, 210.
Proteinochrom 23.
Proteolytische Fermente 55, 99, 100.
Proteosen 87.
Protokatechusäure 35.
Protone 98, 209.
Pseudobasen 109.
Pseudoglobulin 169.
Pseudohämoglobin 241.
Pseudomorphosen 150, 239.
Pseudomucin 268, **271**.
Pseudonuclein 190.
Pseudopepsin 94.
Purin 212, 217.

Putrescin 53, 56.
Pyridin 35.
Pyrimidin 30, 70, 211.
Pyrrol 35, 256.
Pyrrolidinkarbonsäure 12, **25**, 67.

## R.

Rauschbrandbazillus 52.
Reaktionen 3.
Regenwurm 304.
Reserveeiweiß 54, 174.
Retikulin 304.

## S.

Säureamide 10, 12, 59, 60.
Säurebindung 65, 110.
Säurencharakter 63, 113.
Salmin **205**, 206.
Salpetersäure 8, 50.
Salze des Eiweiß 6, 8, 86, **106**, 148, 150, 193.
Salze, Verhalten zu 166.
Sarkin 212.
Sarkolemm 301.
Sarkom 307.
Sauerstoffbindung 241, 244.
Schilddrüse 120, 170, 228.
Schleim 200, **267**.
Schnecken 268, 271, 299.
Schwamm 121, 298.
Schwefel 78.
Schwefelbleireaktion 4, 79.
Schwefelgehalt, prozentischer 81.
Schwefelwasserstoff 53, 78.
Schwermetalle 6, 112.
Sclera 291.
Seeigel 205.
Sehnen 274, 295.
Seide 297.
Seidenleim 293, 297.
Sekundäre Abbauprodukte 41.
Sepia 280, 307.
Serin 10, 26.
Serumalbumin 77, 147, **160**.
Serumeiweiß 141.
Serumglobulin **167**.
Serummucoid 279.
Silber 136.
Sinistrin 281.
Skatol 53.
Skatolaminoessigsäure 5, 10, **23**, 53.
Skatosin 34.
Skombrin 205, 206.
Skombron 205.
Somatose 105.
Spaltbarkeit 68, 91.
Spaltung, Alkali 48.
—, Brom 51.
—, Dampf 49, 139.
Spaltung, Pepsin 93.
—, Säure 68, 138.
—, Trypsin 9, 63, 66, 96.
Spaltungsprodukte, Tabelle der 42 bis 47.
Speicheldrüsen 267.
Sperma 205, 215, 223, 224.
Spezifizität 143, 157.
Spinnenfäden 297.
Spirographin 284.
Spongin 298.
Sputum 268.
Stickoxydhämatin 260.
Stickoxydhämoglobin 250.
Stickstoffverteilung 40.
Stoffwechsel, Pflanzen 54, 100.
—, Tiere 55, 158.
Sturin 98, 206.
Struktur 60.
Sulfhämoglobin 251.
Syntonin 138, 186.

## T.

Tataeiweiß 141, 165.
Taubeneier 165.
Taurin 57.
Taurocholsäure 8.
Tendomucoid 274.
Tetramethylendiamin 53, 56.
Thioalbumose 82, 88.
Thiomilchsäure 33, 78, 81.
Thymin 211.
Thyminsäure 218.
Thymus 204, 215, 225.
Thyreoglobulin 120, 170.
Tonzellen 136.
Totenstarre 188.
Triglycylglycin 60.
Trioxyvaleriansäure 216.
Tritonium 101.
Trockendestillation 49.
Trypsin 32, 60, **63**, **66**, 119, 223.
Trypsinpeptone 96.
Trypton 99.
Tryptophan 5, 10, **23**, 58, 67.
Tuberkulin 101.
Tuberkulosamin 209.
Tyrosin 10, 13, **22**, 57, 67.
Tyrosinase 23, 36, 55.

## U.

Ulmin 35.
Uracil 211.
Uransalze 7.
Urobilin 263.
Uroleucinsäure 57.
Uroferrinsäure 58.
Uroprotsäure 58.

## V.

Verbrennungswärme 153.
Verdaulichkeit 91.
Vitellin 198.

## W.

Wasserdampf 49.
Wasserstoffsuperoxyd 49.
Weizen 177, 178, 215, 230.
Wespen 297.
Wittes Pepton 87.

## X.

Xanthin 212.
Xanthomelanin 50.
Xanthoprotein 122.
Xanthoproteinreaktion 4, 50.
Xylose 213.

## Z.

Zein 159.
Zellglobuline 170.
Zellnucleoalbumine 200.
Zimtsäure 50, 52.
Zinksalze 7.
Zuckerabspaltung 72.
Zuckerbildung 58, 72.
Zuckersäure 199.
Zusammensetzung, quantitative 37, 70.
—, prozentische 151.


WELLCOME LIBRARY INSTITUTE